



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Imnovid (pomalidomid)  
w ramach programu lekowego:  
„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego  
szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”**  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.8.2017

Data ukończenia: 17.05.2017 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Celgene Europe Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Celgene Europe Limited o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Celgene Europe Limited

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>ASCT</b>	autologiczne/allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. Autologus/Allogenic Stem Cell Transplant)
<b>auto/allo-HSCT</b>	autologiczne/allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. autologic/allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCSH</b>	British Committee for Standards in Haematology
<b>BEN</b>	Bendamustyna
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CFS</b>	cyklofosfamid
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DFS</b>	przeżycie wolne od choroby (ang. disease-free survival)
<b>DOR</b>	czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)

<b>Ig</b>	immunoglobulina
<b>IHiT</b>	Instytut Hematologii i Transfuzjologii
<b>IMWG</b>	International Myeloma Working Group
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISS</b>	International Staging System
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MGUS</b>	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
<b>MM</b>	szpiczak mnogi (ang. multiple myeloma)
<b>MP</b>	melfalan/prednizon
<b>MPR</b>	melfalan/prednizon/lenalidomid
<b>MPT</b>	melfalan/prednizon/talidomid
<b>MSAG</b>	Medical Scientific Advisory Group
<b>MSS</b>	przeżycie specyficzne dla chorych ze szpiczakiem mnogim (ang. myeloma-specific survival)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival)
<b>PGSz</b>	Polska Grupa Szpiczakowa
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologii
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>R</b>	lenalidomid (Revlimid®)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)

<b>RCT</b>	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>sCR</b>	„przekonująca” odpowiedź całkowita (ang. stringent complete response)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMM</b>	bezobjawowy/tłący szpiczak mnogi (ang. smouldering multiple myeloma)
<b>TAL</b>	talidomid
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TNT</b>	czas do następnego leczenia (ang. time to next treatment)
<b>TTP</b>	czas do progresji choroby (ang. time to progression)
<b>TTR</b>	czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UKMF</b>	UK Myeloma Forum
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>V</b>	bortezomib (Velcade)
<b>VGPR</b>	bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie (ang. very good partial response)
<b>VMP</b>	melfalan/prednizon/bortezomib
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, sierpień 2016. <a href="http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf">http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf</a> [data dostępu 28.04.2017 r.]

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	6
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>11</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	11
3.1.1. Informacje podstawowe .....	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.2. <b>Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii</b> .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. <b>Wnioskowane wskazanie</b> .....	12
3.1.2.3. <b>Ocena analityków Agencji</b> .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych i przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów .....	26
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	33
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>35</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	35
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	35
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	37
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	38
4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	38
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	43
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	43
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	43
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	50
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	50

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	57
4.3.	Komentarz Agencji .....	60
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>61</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	61
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	63
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	69
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	74
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	77
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	77
5.4.	Komentarz Agencji .....	77
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>79</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	79
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	79
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	79
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	81
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	83
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	84
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	84
6.3.2.1.	Warianty analizy wrażliwości .....	85
6.3.2.2.	Warianty analizy podstawowej.....	85
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	87
6.4.	Komentarz Agencji .....	87
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>88</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>89</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>91</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>94</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>96</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	96
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	96
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>98</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>104</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>107</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.03.2017  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4604.28.2017.5.DJ

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkty lecznicze:
    - Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;
    - Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;
    - Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;
    - Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;
  - Wnioskowane wskazanie:  
W ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie dla pacjenta
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - inne: analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Celgene Europe Limited,  
1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB 11 1DB, Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

Celgene Europe Limited,  
ul. Królowej Marysieńki 74, 02-954 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.03.2017 r., znak PLA.4604.28.2017.5.DJ (data wpływu do AOTMiT 09.03.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;
- Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;

w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca i Minister Zdrowia zostali poinformowani przez Agencję pismem z dnia 24.03.2017 r. OT.4351.8.2017.TT.2. Wnioskodawca przekazał Agencji uzupełnienia pismem z dnia 18.04.2017 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2016.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2016.
- Analiza ekonomiczna dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2016.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2016.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, [REDAKTOWANE], Warszawa, grudzień 2016.

Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Imnovid zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 18.04.2017 r.

- Uzupełnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych, [REDAKTOWANE], Warszawa, kwiecień 2017.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej.

**Tabela 1. Niezgodności analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi (wg Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych)**

Rodzaj niezgodności	Komentarz AOTMiT
<b>Analiza kliniczna</b>	
Analiza kliniczna nie zawiera opisu technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania (§ 4 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia). Należałoby rozważyć schematy oparte na talidomidzie, bendamustynie i melfalanem, jako technologiach opcjonalnych do ocenianej.	Patrz rozdział 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone powyżej, tj. w części dotyczącej analizy klinicznej, wnioskodawca w ramach analizy kosztów-użyteczności powinien dodatkowo wykonywać porównanie pomalidomidu z talidomidem, bendamustyną i melfalanem dla populacji dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, co odzwierciedlałoby w pełni aktualną praktykę kliniczną w Polsce. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy ekonomicznej w zakresie całości dla porównania pomalidomidu z talidomidem, bendamustyną i melfalanem § 5 Rozporządzenia.	Patrz rozdział 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”
Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu wnioskodawcy zdarzeń niepożądanych 4. (w tym zakażenia i zarażenia pasożytnicze) i 5. (wszystkie) stopnia związanych z leczeniem.	Patrz rozdział 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy „Uwzględnione działania niepożądane”
<b>Analiza wpływu na budżet</b>	
Oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej nie uwzględniają wszystkich możliwych scenariuszy (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia). W świetle uwag Agencji zawartych w analizie klinicznej i ekonomicznej, odnoszących się do wyboru komparatora, należałoby rozważyć sytuację przejścia przez pomalidomid pacjentów leczonych talidomidem, bendamustyną i melfalanem, co może wpłynąć na wzrost liczebności populacji docelowej pacjentów. Ponadto w odniesieniu do oszacowań populacji docelowej przeprowadzonej na podstawie opinii 3. ekspertów klinicznych (scenariusz minimalny w analizie wnioskodawcy), brak przedstawienia szczegółowych danych z podziałem na poszczególnych ekspertów. Poprzez niespełnienie powyższego, niespełniony jest również § 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia.	Patrz rozdział 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;</li> <li>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;</li> <li>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;</li> <li>Imnovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619.</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	L04AX06 (leki immunomodulujące)
<b>Substancja czynna</b>	pomalidomid
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Leczenie produktem leczniczym Imnovid musi być rozpoczęte i prowadzone pod nadzorem lekarzy, którzy mają doświadczenie w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim.</p> <p>Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Imnovid to 4 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w dniach od 1 do 21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Zalecana dawka deksametazonu to 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) przyjmowana doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Dawkowanie kontynuuje się lub modyfikuje na podstawie obserwacji klinicznych i wyników laboratoryjnych.</p> <p>W przypadku progresji choroby należy zaprzestać leczenia.</p>
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Pomalidomid wykazuje bezpośrednie działanie przeciwnowotworowe na szpiczaka, działanie immunomodulujące oraz hamuje wzrost szpiczaka mnogiego poprzez zahamowanie wzrostu guza. Pomalidomid hamuje w szczególności proliferację i indukuje apoptozę nowotworowych komórek hematopoetycznych. Ponadto, pomalidomid hamuje proliferację linii komórkowych szpiczaka mnogiego opornych na lenalidomid i wykazuje działanie synergistyczne z deksametazonem w indukowaniu apoptozy komórek guza, zarówno na linii komórkowej wrażliwej na lenalidomid, jak i na linii komórkowej odpornej na lenalidomid. Pomalidomid zwiększa odporność komórkową zależną od komórek T i komórek NK (Natural Killer) oraz hamuje wytwarzanie cytokin prozapalnych (np. TNF-<math>\alpha</math> i IL-6) przez monocyty. Pomalidomid hamuje angiogenezę przez hamowanie migracji i adhezji komórek śródbłonka.</p>

Źródło: ChPL Imnovid

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	5 sierpnia 2013 r., EMA (urząd wydający pozwolenie)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, w leczeniu szpiczaka mnogiego
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Nd.

Źródło: ChPL Imnovid

Produkt leczniczy Imnovid został dopuszczony do obrotu przez amerykańską agencję ds. żywności i leków (FDA) pod nazwą Pomalyst we wskazaniu: w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu osób ze szpiczakiem mnogim, którzy: otrzymali co najmniej dwa wcześniejsze leki, w tym bortezomib i lenalidomid, ich choroba pogorszyła się w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu ostatniego leczenia [<https://www.fda.gov/>].

### 3.1.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatny
Grupa limitowa	nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie pomalidomidem kontynuuje się do progresji choroby (z zastrzeżeniem punktu „Kryteria zakończenia udziału w programie”) lub wystąpienia nietolerancji leku mimo zastosowania redukcji dawki do 3. 2 lub 1 mg zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego.
Kryteria niepozwalające na zakwalifikowanie do programu ze względu na bezpieczeństwo	1) Bezwzględna liczba neutrofilii $<1 \times 10^9/l$ i/lub liczba płytek krwi $<50 \times 10^9/l$ ; 2) Ciąża; 3) Niemożność stosowania się do programu zapobiegania ciąży (dotyczy kobiet i mężczyzn); 4) Nadwrażliwość na pomalidomid lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
Kryteria zakończenia udziału w programie	1) Progresja choroby po więcej niż 2 cyklach leczenia; 2) Brak co najmniej częściowej odpowiedzi po 6 cyklach leczenia.

<b>Dawkowanie</b>	<p>Pomalidomid w postaci kapsułek twardych a 1, 2, 3 lub 4 mg, jest stosowany w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Pomalidomid: Zalecana dawka początkowa: 4 mg doustnie raz na dobę, w dniach 1-21, w powtarzanych 28-dniowych cyklach.</p> <p>Deksametazon: Zalecana dawka: 40 mg (20 mg u chorych &gt;75 lat) doustnie raz na dobę w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu leczenia.</p> <p>Liczba dni podawania pomalidomidu w cyklu leczniczym wynosi 21, niezależnie od ewentualnych przerw w podawaniu leku, a maksymalna dawka leku w jednym cyklu technicznym nie może być wyższa niż 84 mg.</p>
<b>Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu</b>	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>2) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AlAT;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) stężenie białka M;</li> <li>6) RTG kości (do decyzji lekarza);</li> </ol> <p>Badania powinny być wykonywane w ciągu nie więcej niż 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie leczenia.</p> <p>W dniu kwalifikacji i nie wcześniej niż 7 dni przed wydaniem leku pacjentkom mogącym zająć w ciążę należy wykonać test ciążyowy o czułości min. 25 mIU/ml.</p> <p>2. Monitorowanie leczenia</p> <p>Badania kontrolne, w szczególności morfologia krwi z rozmazem i test ciążyowy o czułości min. 25 mIU/ml u pacjentek mogących zająć w ciążę, powinny być wykonywane zgodnie z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego, nie rzadziej niż przed każdym cyklem leczenia.</p> <p>Ponadto po 6. Cyklu leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) stężenie wapnia w surowicy;</li> <li>3) AspAT, AlAT;</li> <li>4) stężenie bilirubiny;</li> <li>5) stężenie białka M;</li> <li>6) RTG kości (do decyzji lekarza).</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Analizy wnioskodawcy odpowiadają zarówno wnioskowanej populacji, jak i wnioskowanej technologii lekowej. Zasadność wnioskowanych warunków objęcia refundacją omówiono w rozdz. 6.3. niniejszej AWA. Uwagi do uzgodnionego programu lekowego zawarto w rozdz. 8. niniejszej AWA

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja i klasyfikacja

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M [PGSz 2015].

Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię.

Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka [Rajkumar 2011].

**Tabela 6. Odpowiedzi na leczenie wg IMWG [Rajkumar 2011]**

Odpowiedź	Kryteria wg IMWG
Minimalna odpowiedź	≥25 ale ≤49% redukcja białka M w surowicy i redukcja o 50-89% białka M w moczu podczas 24 h. Oprócz ww. kryterium wymaga się redukcji 25-49% plazmocytoza w tkankach miękkich, jeżeli są obecne w wartościach początkowych. Brak wzrostu w rozmiarze lub liczbie litycznych zmian kostnych (rozwoj złamania kompresyjnego nie wyklucza odpowiedzi).
Progresja choroby	Wzrost ≥25% z najniższej wartości odpowiedzi w jednej lub więcej z następujących: <ul style="list-style-type: none"> <li>• białka M w surowicy i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥0,5 g/dl),</li> <li>• białka M w moczu i/lub (absolutny wzrost wynosi ≥200 mg/24 h),</li> <li>• tylko u pacjentów bez mierzalnego białka M w surowicy i moczu; różnica stężeń pomiędzy klonalnym wolnym łańcuchem lekkich a łańcuchem nieklonalnym (absolutny wzrost wynosi &gt; 10 mg/dl),</li> <li>• odsetek plazmocytoz w szpiku (absolutny odsetek wynosi ≥10%),</li> <li>• wyraźny rozwój nowych zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich albo udokumentowane powiększenie istniejących zmian kostnych lub plazmocytoza w tkankach miękkich,</li> <li>• rozwój hiperkalcemii (skorygowany wapń w surowicy &gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l) jednoznacznie związanej z proliferacją.</li> </ul>
Nawrót	Kliniczny nawrót wymaga jednego lub więcej z następujących bezpośrednich wskaźników postępu choroby i/lub dysfunkcji końcowej narządów (cechy CRAB), które uważane są za związane z proliferacyjnym zaburzeniem plazmocytoz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwój nowych plazmocytoz w tkankach miękkich lub zmiany kostne w przeglądzie kostnym, obrazie rezonansu magnetycznego lub innym obrazie,</li> <li>• wyraźny wzrost rozmiaru istniejących plazmocytoz lub zmian kostnych. Udokumentowany wzrost jest definiowany jako 50% (a na ≥ 1 cm) zwiększenie mierzonych kolejno sum produktów wzdłuż średnicy mierzalnych zmian chorobowych,</li> <li>• hiperkalcemia (&gt;11,5 mg/dl lub 2,65 mmol/l),</li> <li>• spadek hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol) lub o mniej niż 10 g/dl,</li> <li>• wzrost kreatyniny w surowicy o ≥2 mg/dl (≥177 mmol/l),</li> <li>• lepkość krwi (<i>hyperviscosity</i>).</li> </ul>

## Epidemiologia

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok. 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. [Szczeklik 2015].

W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2) [PGSz 2015, KRN]. Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

## Obraz kliniczny

Objawy są powodowane przez rozrost komórek nowotworowych i wydzielane przez nie białka i cytokiny. Najczęstszym symptomem jest ból kostny (łędźwiowy odcinek kręgosłupa, miednica, żebra), któremu towarzyszą objawy neurologiczne (niedowłady i porażenia kończyn), hiperkalcemia i jej następstwa, nawracające zakażenia układu oddechowego i moczowego, niewydolność nerek (u ok. 30% w chwili rozpoznania), neuropatia obwodowa (zwykle ruchowo-czuciowa), zespół nadmiernej lepkości (u <10%), powiększenie wątroby, rzadko obwodowych węzłów chłonnych i śledziona, a także żółtaki na dłoniach i podeszwach stóp [Szczeklik 2012].

Charakterystyczne jest wystąpienie triady objawów: zwiększonego odsetka plazmocytoz w szpiku, obecność białka M (monoklonalnego) w surowicy lub moczu i zmian osteolitycznych w kościach. Rzadko, w tzw. postaci niewydzielającej, szpiczak przebiega bez obecności białka M w surowicy i moczu [Szczeklik 2012].

## Diagnostyka

W celu rozpoznania wykonuje się: morfologię krwi obwodowej, morfologię szpiku i immunofenotyp, badania cytogenetyczne i molekularne, inne badania laboratoryjne oraz badania pomocnicze (np. RTG kości, TK, MR lub PET-TK) [Szczeklik 2012].

## Rokowanie i przebieg naturalny

Szpiczak mnogi pozostaje nieuleczalną chorobą, w której ok. 1/3 pacjentów nie odpowiada na I linię leczenia a ewentualny nawrót choroby występuje u praktycznie wszystkich pacjentów, którzy uzyskali wstępną

odpowiedź [MSAG 2015]. Nawrót szpiczaka może rozwijać się powoli bez klinicznych oznak i objawów lub szybko z lub bez klinicznych komplikacji [IMWG 2013].

Mediana czasu przeżycia chorych z objawową postępującą postacią choroby nie przekraczała dawniej 3-4 lat, ale ostatnio dzięki wprowadzeniu nowych leków wydłużyła się do 5-6 lat, zwłaszcza w grupie chorych młodszych [Szczeklik 2015]. Mediana czasu przeżycia u pacjentów z nawrotem choroby wynosi tylko 1,5 roku, a przebieg kliniczny charakteryzuje się skróceniem trwania odpowiedzi wraz ze wzrostem liczby schematów terapii ratunkowych [Cornell 2016].

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

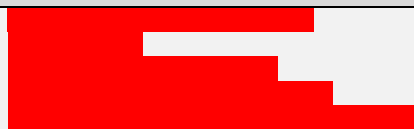

Poniżej przedstawiono liczebności poszczególnych populacji dorosłych pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi) w latach 2013-2016 oszacowane na podstawie danych NFZ otrzymanych pismem z dnia 18.04.2017 r. znak: DGL.036.27.2017.

Tabela 7. Liczba dorosłych pacjentów z rozpoznaniem C90.0 wg danych NFZ

Liczba pacjentów	Rok				Razem
	2013	2014	2015	2016	
<b>z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C90.0 (szpiczak mnogi)</b>	7 778	8 560	9 155	9 548	17 420
• którzy otrzymali bortezomib	808	1 001	1 620	2 242	4 515
• którzy otrzymali lenalidomid	-	768	1 078	1 231	2 014
• którzy otrzymali talidomid	2 440	2 554	2 450	2 339	5 994

#### Eksperti kliniczni i przedstawiciele organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 8. Liczba dorosłych pacjentów we wnioskowanym wskazaniu wg opinii ekspertów

Ekspert	Liczba pacjentów	Źródło oszacowań
	<b>700-800 osób</b> z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim.	Oszacowania własne
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	1700 – 1800 nowych zachorowań/rocznie ok. 7000-7500 żyjących chorych w Polsce ok. 10-15% kwalifikowanych może być do pomalidomidu 2-5% spełnia kryteria programu	Oszacowania własne
Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	Liczba pacjentów	Źródło oszacowań
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia a'la long, jednak w przeważającej grupie chorych we wskazaniu skuteczna odpowiedź na leczeniu kończy się po ok. 8-10 miesiącach, stąd co rok systematycznie zmieniająca się grupa chorych</li> <li>• Zaledwie ok. 5% chorych ze wskazania odpowiada skutecznie na leczenie ok. 12-18 m-cy</li> </ul> stąd <ul style="list-style-type: none"> <li>• obecnie, rocznie wszystkich chorych potrzebujących leczenia ze wskazania jest ok. 400 osób</li> <li>• z powodu przeciwwskazań, część tej grupy nie może podjąć kuracji, jest to ok. 10-15%</li> </ul> tym samym <ul style="list-style-type: none"> <li>• szacujemy więc, iż grupa chorych, która spełniać będzie wskazanie do leczenia wynosić będzie ok. <b>320-360 osób</b></li> </ul>	Szacunki własne według kilkunastu analiz przeprowadzonych przez Stowarzyszenie oraz na podstawie konsultacji z kilkoma kierownikami klinik i oddziałów hematologicznych w Polsce



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy informacji naukowej PubMed i Embase (zastosowano słowa kluczowe dotyczące populacji: multiple myeloma, plasma cell myeloma, myelomatosis, Kahler's disease i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus)
- National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Trip DataBase [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)
- National Institute for Health and Care Excellence <https://www.nice.org.uk/guidance>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- National Health and Medical Research Council <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów <http://pthit.pl/>
- Polska Grupa Szpiczakowa <https://hematoonkologia.pl/polska-grupa-szpiczakowa>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- International Myeloma Working Group <https://myeloma.org/IndexPage.action?tabId=0&indexPageId=284&categoryId=0&parentNuggetId=18>
- European Society for Medical Oncology <http://www.esmo.org/Guidelines>
- European Hematology Association <http://www.ehawe.org/>
- National Comprehensive Cancer Network <https://www.nccn.org/>
- American Society of Hematology <http://www.hematology.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 28 i 29 marca 2017 r. Wyszukiwano publikacji w języku polskim lub angielskim z ostatnich 5 lat. Ponadto przepatrzone wytyczne kliniczne odnaleziono przy poprzednich ocenach leków w szpiczaku mnogim przeprowadzonych w Agencji.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PGSz 2016 <sup>A</sup> (Polska)	<p><u>Leczenie opornych i nawrotowych postaci szpiczaka</u></p> <p>Monoterapia lekiem z nowej generacji (talidomid, lenalidomid, bortezomib) jest stosowana rzadko, w wybranych sytuacjach, gdy spodziewana toksyczność ogranicza stosowanie układów złożonych. Zazwyczaj nowe leki stosowane są w różnych kombinacjach z tradycyjnymi czynnikami cytotoksycznymi, co pozwala na uzyskanie odpowiedzi i wydłużenie PFS u większości pacjentów z nawrotowym/opornym szpiczakiem, chociaż wciąż nie udaje się uzyskać istotnej poprawy OS.</p> <p>Stosując kombinacje 2-lekowe (talidomid, lenalidomid, bortezomib, <b>pomalidomid (POM) + deksametazon (DEX)</b> albo cytostatyk), można oczekiwać całkowitego odsetka odpowiedzi (ORR) rzędu 41-61%. W przypadku kombinacji 3- i 4-lekowych (bortezom b, karfilzomib ± lek immunomodulujący ± deksametazon ± cytostatyk) wyniki wielu badań wskazują na większą skuteczność, gdzie co najmniej częściową odpowiedź na leczenie uzyskało 57-87% chorych, ale należy się liczyć ze wzrostem toksyczności.</p> <p><u>Szpiczak oporny na leczenie indukujące</u></p> <p>Szpiczak pierwotnie oporny na leczenie jest definiowany jako brak przynajmniej minimalnej odpowiedzi (minimal response; MR) na wszelkie stosowane terapie. Grupa ta obejmuje zarówno chorych ze stale progresywną chorobą, jak i klinicznie stabilnych, którzy chociaż nie osiągnęli przynajmniej minimalną odpowiedź, jednocześnie nie wykazują ani istotnych zmian w białku monoklonalnym, ani objawów klinicznych progresji.</p> <p>Podstawą decyzji terapeutycznych jest ocena, czy chorzy mogą być kandydatami do chemioterapii wysokodawkowej wspomaganą auto-HSCT (grupy "fit" lub "go-go"). Częstość odpowiedzi u chorych pierwotnie opornych jest szacowana na 70%.</p> <p><u>Kandydaci do chemioterapii wysokodawkowej</u></p> <p>Pacjenci z chorobą oporną, ale stabilną klinicznie powinni być kwalifikowani do leczenia chemioterapii wysokodawkowej z auto-HSCT, która pozwala przełamać oporność. Z reguły zaleca się podanie leczenia cytoredukującego przed chemioterapią wysokodawkową, które powinno być dobierane z uwzględnieniem stopnia naciekania szpiku, chorób współistniejących i toksyczności poprzedniej terapii. Brak jest porównania odnośnie do wyboru optymalnej terapii indukującej w tej grupie chorych. Pacjenci z chorobą progresywną powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych. Należy zwrócić uwagę na takich chorych już w trakcie pierwszoliniowego leczenia, gdyż często mają rokowniczo negatywne cechy genetyczne. Ważne jest, aby takich pacjentów zidentyfikować wcześniej i optymalizować leczenie, unikając nieskutecznych</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																																			
	<p>programów powodujących toksyczne następstwa. Ważne jest monitorowanie białka Bence-Jonesa w moczu dla uniknięcia uszkodzenia nerek, a u pacjentów ze znaczną proteinurią (&gt;1 g/dobę) należy unikać stosowania związków platyny.</p> <p>Jeżeli nie ma możliwości leczenia w badaniu klinicznym, należy stosować schematy oparte na bortezomibie, jeśli pacjenci otrzymywali talidomid jako część leczenia indukującego. Jeśli nie otrzymywali wcześniej talidomidu, to można rozważyć podanie CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon), DT-PACE (talidomid, deksametazon, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) lub VDT-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid i etopozyd) w przypadku szczególnie agresywnych postaci choroby. Alternatywą może być ESHAP (etopozyd, metoloprednizon, cytarabina, cisplatyna), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), EDAP (etopozyd, cisplatyna, deksametazon, cytarabina) albo inna terapia ze związkami platyny, wykorzystana także jako mobilizacja. Programy z lenalidomidem są wskazane u pacjentów z zaawansowaną polineuropatią (&gt;2. stopnia). Po uzyskaniu cytoredukcji należy dążyć do konsolidowania odpowiedzi za pomocą wysokodawkowej chemioterapii.</p> <p><u>Pacjenci niekwalifikujący się do leczenia z użyciem transplantacji komórek krwiotwórczych</u></p> <p>Choroba, która nie odpowiada na leczenie pierwszoliniowe, może niekiedy być stabilna klinicznie bez progresji przez dłuższy czas. W takiej sytuacji chorzy nie wymagają eskalacji leczenia, tylko rozważnego monitorowania. Dla pacjentów nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek, rekomendowane są programy z alternatywnym nowym lekiem, zwłaszcza z bortezomibem, np. VMP (bortezomib, melfalan, prednizon), jeżeli w pierwszoliniowym leczeniu stosowano CTD (cyklofosfamid, talidomid, deksametazon). Dla chorych otrzymujących w pierwszej linii VMP i z polineuropatią stopnia &gt;2, zaleca się układy z lenalidomidem lub z bendamustyną.</p> <p>W aktualnie prowadzonych badaniach klinicznych często nie wyodrębnia się chorych opornych, dlatego potencjalną alternatywą, dotychczas bez refundacji w Polsce, są karfilizomib i elotuzumab zarejestrowane przez European Medicines Agency odpowiednio w 2015 i 2016 roku w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem do leczenia chorych, u których wcześniej zastosowano przynajmniej jeden schemat leczenia, a także <b>POM</b> zarejestrowany przez European Medicines Agency w 2013 r. do stosowania w skojarzeniu z deksametazonem u pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem plazmocytowym, u których stosowano uprzednio, co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>U chorych otrzymujących co najmniej dwa schematy leczenia zawierające bortezomib i lek immunomodulujący możliwe jest stosowanie panobinostat, zarejestrowanego przez European Medicines Agency w 2015 roku w połączeniu z bortezomibem i deksametazonem.</p> <p>Kolejnym lekiem jest iksazomib, pierwszy doustny inhibitor proteasomów. Lek uzyskał w listopadzie 2015 r. akceptację Food and Drug Administration do leczenia szpiczaka plazmocytozowego w połączeniu z lenalidomidem i deksametazonem, u chorych, którzy otrzymali co najmniej 1 linię leczenia. Wszystkie te leki przeznaczone są do stosowania długoterminowego, tj. do utraty odpowiedzi lub nietolerancji leczenia.</p> <p>Chorzy po co najmniej trzech liniach leczenia zawierającego inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący lub u chorych podwójnie oporni na inhibitor proteasomów i lek immunomodulujący mogą być leczeni daratumumabem, przeciwciałem monoklonalnym anti-CD38 zarejestrowanym przez Food and Drug Administration w 2015 roku.</p> <p>Zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy chorzy powinni być kwalifikowani do leczenia w badaniach klinicznych;</li> <li>pacjenci bez przeciwwskazań powinni być kwalifikowani do leczenia wysokodawkowego z ASCT;</li> <li>terapia ratunkowa oparta na bortezomibie jest zalecana dla chorych nietolerujących talidomidu lub opornych na ten lek w 1. linii, w przypadku oporności na bortezomib chorzy powinni być leczeni schematami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną;</li> <li>chorzy z polineuropatią obwodową stopnia &gt; 2. powinni być leczeni układami z lenalidomidem, ewentualnie z bendamustyną.</li> </ul> <p><b>Schematy leczenia chorych opornych/nawrotowych</b></p> <table border="1" data-bbox="411 1570 1449 2038"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Dawka</th> <th>Droga podania</th> <th>Dzień stosowania</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>RD</b></td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>25 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-21</td> <td rowspan="3">Cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>40 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-4; 9-12; 17-20</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>40 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-4 lub 1, 8, 15, 22</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>RVD</b></td> </tr> <tr> <td>Lenalidomid</td> <td>25 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-21</td> <td rowspan="3">Cykle 28-dniowe</td> </tr> <tr> <td>Bortezomib</td> <td>1,3 mg/m<sup>2</sup></td> <td>i.v./s.c.</td> <td>1, 4, 8, 11</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>20-40 mg/d</td> <td>p.o.</td> <td>1-4, 9-12, 17-20</td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;"><b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b></td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi	<b>RD</b>					Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach	Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20	Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22	<b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b>					<b>RVD</b>					Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe	Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	Deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1-4, 9-12, 17-20	<b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b>				
Lek	Dawka	Droga podania	Dzień stosowania	Uwagi																																																
<b>RD</b>																																																				
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe W pierwszych 4 cyklach W pozostałych cyklach																																																
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4; 9-12; 17-20																																																	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1-4 lub 1, 8, 15, 22																																																	
<b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b>																																																				
<b>RVD</b>																																																				
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe																																																
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11																																																	
Deksametazon	20-40 mg/d	p.o.	1-4, 9-12, 17-20																																																	
<b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b>																																																				

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje				
<b>Elo-RD</b>					
	Lenalidomid 25 mg/d	p.o.	1-21	3-4 cykle 28-dniowe w tyg. bez podawania elotuzumabu  w tyg. podawania elotuzomabu	
	Deksametazon 40 mg/d	p.o.			
	Deksametazon 8 mg/d	i.v.	1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle		
	28 mg/d Elotuzumab 10 mg/kg	p.o. i.v.	1 i 15 od 3. cyklu 1, 8, 15 i 22 przez 2 cykle 1 i 15 od 3. cyklu		
Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych					
<b>VD</b>					
	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11	Cykle 21-dniowe	
	Deksametazon 20-40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12		
<b>PanoVD</b>					
	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v./s.c.	1, 4, 8 i 11 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 8, 22 i 29 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)	Cykle 21 dniowe (cykle 1-8) oraz 42-dniowe (cykle 9-12)	
	Deksametazon 20-40 mg	p.o.	1, 2, 4, 5, 8, 9 i 11, 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 2, 8, 9, 22, 23 i 29, 30 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)		
	Panobinostat 20 mg	p.o.	1, 3, 5, 8, 10 i 12 cykli 21-dniowych (cykle 1-8) oraz 1, 3, 5, 8, 10, 12, 22, 24, 26, 29, 31 i 33 cykli 42-dniowych (cykle 9-12)		
<b>PomDex</b>					
	Pomalidomid 2-4 mg/d	p.o.	1-21	Cykle 28-dniowe	
	Deksametazon 20-40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22		
<b>KRD</b>					
	Karfilzomib 20 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2	W cyklu 1 W cyklu 1 W cyklach 2-12 W cyklach 13-18 Cykle 28-dniowe	
	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	8, 9, 15, 16		
	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 8, 9, 15, 16		
	27 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	1, 2, 15, 16		
	Lenalidomid 25 mg/d	p.o.	1-21		
	Deksametazon 40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22		
<b>BBD</b>					
	Bendamustyna 70 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 8	3-4 cykle 28-dniowe, kwalifikacja do auto- HSCT	
	Bortezomib 1,3 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v./s.c.	1, 4, 8, 11		
	Deksametazon 20 mg/d	p.o.	1-4, 8-11		
<b>BTP</b>					
	Lenalidomid 70 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 2	Do 10 cykli 28-dniowych	
	Talidomid 100 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe		
	Prednizon 100 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22		
<b>BTD</b>					
	Lenalidomid 60 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1, 8, (15)	Cykle 28-dniowe	
	Talidomid 100 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe		
	Deksametazon 40 mg/d	p.o.	1, 8, 15, 22		
<b>EDAP</b>					
	Etopozyd 100 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	Ciągły wlew 12-	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	Cisplatyna	25 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4	godzinny	
	Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-5		
	Ara C	1,0 g/m <sup>2</sup> /d	i.v.	5		
	G CSF	5 µg/kg/d	s.c.	Od 6 do uzyskania bezpiecznej liczby granulocytów		500 ml 0,9% roztw. NaCl we wlewie przez 2 h
	<b>DT-PACE</b>					
	Talidomid	400 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe		Do objawów nietolerancji
	Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4		
	Cisplatyna	10 mg/d	i.v.	1-4		
	Dokсорubicyna	10 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4		
	Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4		
	Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4		
	<b>DT-CE</b>					
	Talidomid	400 mg/d	p.o.	Stosowanie ciągłe		Do objawów nietolerancji
	Deksametazon	40 mg/d	i.v.	1-4		
Cyklofosfamid	400 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4			
Etopozyd	40 mg/m <sup>2</sup> /d	i.v.	1-4			
<b>Ixa-RD</b>						
Lenalidomid	25 mg/d	p.o.	1-21		Cykle 28-dniowe	
Deksametazon	40 mg/d	p.o.	1, 8, 15 i 22			
Iksazomib	4 mg/d	p.o.	1, 8, 15			
<b>Leczenie trwa do czasu progresji choroby lub wystąpienia działań niepożądanych</b>						
<b>Daratumumab</b>						
Daratumumab	16 mg/kg	Wlew i.v.			Co tydzień przez 8 tygodni, następnie co 2 tygodnie (tygodnie 9–24) i co 4 tygodnie (od tygodnia 25 do progresji)	
<b>Puls steroidowy wg Aleksaniana</b>						
Deksametazon	2x20 mg/d	Wlew i.v.	1-4, 9-12, 17-21			

**IHiT 2013 (Polska)**

Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym

W chorobie nawrotowej w pierwszym rzędzie należy uwzględnić możliwość leczenia BOR lub LEN w ramach programów lekowych NFZ.

W pierwszym nawrocie choroby, gdy leczenie pierwszorazowe było oparte na schemacie zawierającym TAL, najbardziej celowe wydaje się zastosowanie schematu zawierającego BOR. Istotnym przeciwwskazaniem do BOR jest zaawansowana polineuropatia (stopnie 3. i 4.). W przypadku polineuropatii stopnia 2. decyzje należy podejmować indywidualnie po rozważeniu możliwych korzyści i zagrożeń związanych z leczeniem BOR. Zalecanymi schematami reindukującymi opartymi na BOR są: BOR+DEX, BOR+CYK+DEX, BOR+DOX+DEX, BOR+TAL+DEX (VTD). Schemat VTD wiąże się z dużym ryzykiem polineuropatii i w przypadku, gdy w pierwszym rzucie stosowano TAL, jest mniej rekomendowany. W przypadku kolejnego nawrotu chorego, u którego wcześniej stosowano BOR z dobrym efektem (odpowiedź co najmniej częściowa utrzymująca się przez ≥ 12 miesięcy) można rozważyć ponowne leczenie BOR, jeżeli pacjent spełnia warunki programu lekowego NFZ.

W przypadku pierwszego nawrotu z zaawansowaną polineuropatią lub drugiego i kolejnego nawrotu, w tym szczególnie po zastosowaniu BOR, zaleca się rozważenie kwalifikacji chorego do nowo wdrożonego programu lekowego NFZ z zastosowaniem LEN. Korzystne jest wczesne włączenie LEN, to znaczy w pierwszym nawrocie choroby, jeżeli wystąpiła zaawansowana polineuropatia, lub w drugim nawrocie, jeśli leczenie pierwszego nawrotu było oparte na BOR. Za zaawansowaną polineuropatią przyjmuje się polineuropatię w 2. stopniu po leczeniu TAL oraz w 3. stopniu po leczeniu BOR. Leczenie LEN powinno być prowadzone w skojarzeniu z małymi dawkami DEX. Należy je stosować do progresji szpiczaka.

Chorzy z nawrotem choroby, u których uzyskano długi czas odpowiedzi po autoHSCT (> 24 miesiące), ponownie mogą zostać poddani autoHSCT. Podobnie u pacjentów, którzy nie byli uprzednio leczeni za pomocą wysokich dawek melfalanu, ale obecnie spełniają kryteria kwalifikacji do tej procedury, zaleca się przeprowadzenie auto-HSCT.

W kolejnych nawrotach można rozważyć leczenie BEN oraz klasyczne schematy chemioterapii, w tym

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																										
	<p>schemat winkrystyna(WIN)+DOX+DEX (VAD) oraz schemat MP (melfalan z prednizonem).</p> <p>W sytuacji oporności na większość stosowanych leków lub/i złego stanu ogólnego chorego, który uniemożliwia intensywniejszą terapię, wskazane jest rozważenie chemioterapii paliatywnej. Schemat wygodny w stosowaniu oraz obciążony niskim ryzykiem powikłań to doustne skojarzenie CYK (2 × 50 mg/d.) oraz PRE (30 mg/d.), podawane co 2. dzień. Można również stosować melfalan (MEL) w monoterapii, DEX w monoterapii lub cotygodniowe cykle CYK.</p>																										
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie nawrotów i oporności w szpiczaku plazmocytowym</u></p> <p>Wybór schematu terapii jest trudny i powinien uwzględniać: wiek i stan kliniczny chorego, wywiad dotyczący chorób współistniejących i powikłań związanych z poprzednio stosowanymi lekami, głębokość i długość odpowiedzi po każdym z wcześniej stosowanych schematów, a także decyzję chorego (np. co do intensywności, a więc ryzyka planowanego leczenia).</p> <p>Możliwości terapeutyczne w nawrotowym/opornym szpiczaku plazmocytowym obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne z nowym lekiem – zalecane w każdej sytuacji;</li> <li>• powtórzenie leczenia ostatnio stosowanym schematem – zalecane, gdy odpowiedź utrzymywała się co najmniej 6, a najlepiej 12-18 miesięcy (zależnie od liczby nawrotów);</li> <li>• zastosowanie innego schematu terapeutycznego lub rozszerzenie stosowanego poprzednio schematu o kolejny lek/leki o innym mechanizmie działania (np. BOR po leku immunomodulującym) zalecane zawsze, gdy odpowiedź na poprzednio stosowany schemat trwała poniżej 6 miesięcy (oporność) i jako opcja, gdy odpowiedź utrzymywała się dłużej;</li> <li>• kolejne leczenie wysokimi dawkami melfalanu i autoHSCT – zalecane, gdy remisja po poprzedniej takiej procedurze utrzymywała się co najmniej 24 miesiące;</li> <li>• alloHSCT z pełnym lub zredukowanym kondycjonowaniem, które nadal jest uważane za terapię eksperymentalną – zalecane u młodszych chorych z negatywnymi czynnikami rokowniczymi i złą odpowiedzią na wcześniejsze leczenie;</li> <li>• postępowanie paliatywne (radioterapia lub długotrwałe stosowanie małych dawek CYK z DEX) – zalecane po wyczerpaniu innych opcji leczenia i/lub u chorych z wysokim ryzykiem powikłań.</li> </ul> <p>Zasadniczo, jeżeli w pierwszej linii stosowano schemat oparty na TAL i nie ma podstaw do powtórzenia tej terapii, uzasadnionym wyborem w drugiej linii jest schemat zawierający BOR, a w przypadku kolejnego nawrotu – schemat zawierający LEN. Leczeniem z wyboru szpiczaka plazmocytoowego opornego/nawrotowego z polineuropatią jest skojarzenie LEN+DEX. Opcją terapeutyczną są również schematy zawierające BEN.</p> <p>W przypadku wytworzenia się oporności na BOR i LEN należy rozważyć możliwość leczenia niedawno zarejestrowanymi nowymi lekami, to jest inhibitorem proteasomu II generacji – KAR oraz nowym lekiem immunomodulującym – <b>POM</b>.</p>																										
<p><b>NCCN 2017<sup>c</sup> (USA)</b></p>	<p>Zalecenia w odniesieniu do terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim wcześniej leczonym farmakologicznie, zgodnie z najnowszą aktualizacją wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN, wersja 3.2017) dotyczących leczenia szpiczaka mnogiego, przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <p>NCCN wskazuje terapię <b>POM</b> w skojarzeniu z <b>DEX</b>, w leczeniu pacjentów, którzy otrzymywali co najmniej dwie inne opcje terapeutyczne, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, i u których wystąpiła progresja w ciągu ≤60 dni po zakończeniu jednej z terapii. W przypadku chorych nietolerujących leków z grupy sterydów, NCCN zaleca stosowanie <b>POM</b> w monoterapii.</p> <p>Wykaz terapii stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim wcześniej leczonym farmakologicznie</p> <table border="1" data-bbox="411 1456 1441 2016"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1456 949 1496">Terapia zalecana</th> <th data-bbox="949 1456 1441 1496">Terapia alternatywna</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1496 949 1556">powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po &gt;6 miesiącach (kat. 2A)</td> <td data-bbox="949 1496 1441 1556"><b>bendamustyna (kat. 2A)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1556 949 1590">bortezomib/deksametazon (kat. 1)**</td> <td data-bbox="949 1556 1441 1590">bendamustyna/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1590 949 1646">bortezomib/cyklofosamid/deksametazon (kat. 2A)</td> <td data-bbox="949 1590 1441 1646">bendamustyna/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1646 949 1680">bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)</td> <td data-bbox="949 1646 1441 1680">bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kat. 1)**</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1680 949 1713">karfilzomib/deksametazon (kat. 1)**</td> <td data-bbox="949 1680 1441 1713">cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1713 949 1747">karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***</td> <td data-bbox="949 1713 1441 1747">deksametazon/cyklofosamid/etopozyd/cisplatylna (DCEP) (kat. 2A)†</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1747 949 1780">daratumumab (kat. 2A)#, ##</td> <td data-bbox="949 1747 1441 1780">deksametazon/talidomid/cisplatylna/doksorubicyna/cyklofosamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A) †</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1780 949 1814">daratumumab###bortezomib/deksametazon (kat. 1)</td> <td data-bbox="949 1780 1441 1814">elotuzumab/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1814 949 1848">daratumumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)</td> <td data-bbox="949 1814 1441 1848">terapia wysokodawkowa cyklofosamidem (kat. 2A)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1848 949 1881">elotuzumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1881 949 1915">ikszomib^/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***</td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1915 949 1948">lenalidomid/deksametazon^^ (kat. 1)**</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Terapia zalecana	Terapia alternatywna	powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach (kat. 2A)	<b>bendamustyna (kat. 2A)</b>	bortezomib/deksametazon (kat. 1)**	bendamustyna/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)	bortezomib/cyklofosamid/deksametazon (kat. 2A)	bendamustyna/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)	bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)	bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kat. 1)**	karfilzomib/deksametazon (kat. 1)**	cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)	karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***	deksametazon/cyklofosamid/etopozyd/cisplatylna (DCEP) (kat. 2A)†	daratumumab (kat. 2A)#, ##	deksametazon/talidomid/cisplatylna/doksorubicyna/cyklofosamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A) †	daratumumab###bortezomib/deksametazon (kat. 1)	elotuzumab/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)	daratumumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)	terapia wysokodawkowa cyklofosamidem (kat. 2A)	elotuzumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***		ikszomib^/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***		lenalidomid/deksametazon^^ (kat. 1)**	
Terapia zalecana	Terapia alternatywna																										
powtórzenie terapii indukcyjnej, jeśli nawrót pojawił się po >6 miesiącach (kat. 2A)	<b>bendamustyna (kat. 2A)</b>																										
bortezomib/deksametazon (kat. 1)**	bendamustyna/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)																										
bortezomib/cyklofosamid/deksametazon (kat. 2A)	bendamustyna/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)																										
bortezomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)	bortezomib/doksorubicyna liposomalna (kat. 1)**																										
karfilzomib/deksametazon (kat. 1)**	cyklofosamid/lenalidomid/deksametazon (kat. 2A)																										
karfilzomib/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***	deksametazon/cyklofosamid/etopozyd/cisplatylna (DCEP) (kat. 2A)†																										
daratumumab (kat. 2A)#, ##	deksametazon/talidomid/cisplatylna/doksorubicyna/cyklofosamid/etopozyd (DT-PACE)±bortezomib (VDT-PACE) (kat. 2A) †																										
daratumumab###bortezomib/deksametazon (kat. 1)	elotuzumab/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)																										
daratumumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)	terapia wysokodawkowa cyklofosamidem (kat. 2A)																										
elotuzumab###lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***																											
ikszomib^/lenalidomid/deksametazon (kat. 1)***																											
lenalidomid/deksametazon^^ (kat. 1)**																											

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje	
	<p><b>pomalidomid<sup>^^^</sup>/deksametazon<sup>^^</sup> (kat. 1)**</b>  <b>pomalidomid<sup>^^^</sup>/bortezomib/deksametazon (kat. 2A)</b>  <b>pomalidomid<sup>^^^</sup>/karfilzomib/deksametazon (kat. 2A)</b></p>	<p><b>iksazomib<sup>^</sup>/deksametazon** (kat. 2A)</b>  <b>panobinostat<sup>††</sup>/bortezomib/deksametazon (kat. 1)</b>  <b>panobinostat<sup>††</sup>/carfilzomib** (kat. 2A)</b>  <b>pomalidomid<sup>^^^</sup>/cyklofosfamid/deksametazon (kat. 2A)</b></p>
	<p>kat. – kategoria; kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu o wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCCN; kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodu o niższej jakości i brak konsensu wśród członków NCCN; kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii;</p> <p>* wybrane schematy, nie wszystkie możliwe; zalecana profilaktyka przeciwko wirusowi półpaśca u chorych leczonych inhibitorami proteasomu; podanie podskórne bortezomibu jest preferowaną drogą podania u chorych z wcześniej występującą neuropatią obwodową lub chorych z dużym ryzykiem jej wystąpienia; aspiryna w pełnej dawce jest zalecana w przypadku stosowania czynnika immunomodulującego; zalecane jest terapeutyczne stosowanie leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z wysokim ryzykiem wystąpienia zakrzepicy;</p> <p>** schematy trzylekowe powinny być stosowane jako terapia standardowa chorych ze szpiczakiem mnogim; chorzy w podeszłym wieku powinni być leczeni schematami dwulekowymi;</p> <p>*** do badań klinicznych dla tych schematów włączono chorych wcześniej nieleczonych lenalidomidem lub ze szpiczakiem mnogim wrażliwym na leczenie lenalidomidem;</p> <p># wskazany w leczeniu chorych leczonych uprzednio co najmniej trzema schematami, w tym z udziałem inhibitora proteasomu i czynnika immunomodulującego, lub u których stwierdzono podwójną oporność na leczenie inhibitorem proteasomu i czynnikiem immunomodulującym;</p> <p>## może zakłócać wyniki testów serologicznych;</p> <p>### wskazany w skojarzeniu z lenalidomidem i deksametazonem w leczeniu chorych, którzy otrzymali uprzednio 1-3 schematy terapii;</p> <p>^ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej jednym schematem;</p> <p>^^ można rozważyć stosowanie lenalidomidu lub <b>pomalidomidu</b> w monoterapii chorych nietolerujących leczenia steroidami;</p> <p>^^^ wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem czynnika immunomodulującego i inhibitora proteasomu, u których stwierdzono progresję choroby w ciągu ≤60 dni od zakończenia ostatniej terapii;</p> <p>† terapia zarezerwowana w leczeniu agresywnego szpiczaka mnogiego;</p> <p>†† wskazany u chorych leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami, w tym z udziałem bortezomibu i czynnika immunomodulującego.</p>	
<p><b>IMWG 2016 (Świat)</b></p>	<p><u>Leczenie pierwszego nawrotu w szpiczaku mnogim</u></p> <p>Uczestniczenie w badaniu klinicznym powinno być zaoferowane, jeżeli jest ono dostępne.</p> <p>U pacjentów z wysoką jakością, długotrwałą odpowiedzią z minimalną toksycnością na wstępną terapię można rozważyć ponowne jej podanie, jeżeli przerwa od leczenia wyniosła ≥6-9 miesięcy. Alternatywą jest zmiana na inną klasę leku i zarezerwowanie oryginalnego schematu leczenia na drugi nawrót choroby.</p> <p>AutoHSCT jest zalecane do rozważenia u kwalifikujących się pacjentów, którzy nie mieli tego rodzaju przeszczepienia w I linii leczenia lub mieli je z długo trwającą odpowiedzią.</p> <p>Pacjentom, u których wystąpiła suboptymalna odpowiedź lub istotna toksyczność na wstępną terapię radzi się, aby otrzymali schemat z co najmniej 1. nowym lekiem, którego wcześniej nie przyjmowali.</p> <p>Nie ma specyficznych preferencji pomiędzy schematami opartymi na LEN, BOR lub obu tych lekach; schemat powinien być wybrany na podstawie odpowiedzi i tolerancji wcześniejszej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępności leków.</p> <p>Proponuje się, żeby pacjenci o złych cechach rokowniczych w momencie nawrotu zostali rozważeni do 3- lub 4-lekowych schematów, podczas gdy osoby z indolentną postacią choroby do 1- lub 2-lekowych kombinacji, uznając że randomizowane badania są konieczne do potwierdzenia tych zaleceń.</p> <p>Pacjentom o złych cechach rokowniczych zaleca się leczenie do progresji choroby, rozpoznając ryzyko szybkiego nawrotu w przypadku braku podtrzymywania ekspozycji na chemioterapię. Przerwa w leczeniu może być rozważona u pacjentów z indolentnymi cechami choroby na podstawie decyzji lekarza i preferencji pacjenta.</p> <p>Zaleca się przede wszystkim stosowanie KAR i <b>POM</b> u pacjentów z opornym szpiczakiem i/lub z nietolerancją na BOR i LEN.</p> <p>Zaleca się dyskusję nad przeprowadzeniem alloHSCT u kwalifikujących się pacjentów ze złymi cechami prognostycznymi, najlepiej w ramach badania klinicznego.</p> <p><u>Leczenie drugiego nawrotu i kolejnych</u></p> <p>Powinno się zaoferować udział w badaniu klinicznym, jeżeli właściwe jest dostępne.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem lub kolejnymi zaleca się podanie schematu ratunkowego składającego się z co najmniej 1. leku, dla którego nie wykazano wcześniej oporności lub nietolerancji.</p> <p>Pacjentom z agresywną chorobą w czasie nawrotu sugeruje się rozważenie 3- lub 4-lekowego schematu, a osobom z indolentną chorobą rozważenie 1- lub 2-lekowego schematu, tu leki cytotoksyczne mogą być dodane do właściwego inhibitora proteasomu i skojarzeń opartych na leku immunomodulującym.</p> <p>Pacjentom z drugim nawrotem i kolejnym zaleca się kontynuowanie terapii do czasu wystąpienia nietolerancji lub dowodów na progresję choroby, w którym to czasie powinno się wybrać alternatywny schemat.</p> <p>W leczeniu opornego-nawrotowego szpiczaka mnogiego można stosować (wybór na podstawie doświadczenia lekarza):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapię: BOR, KAR, TAL, LEN;</li> <li>• schemat 2-lekowy: BOR+DEX, BOR+DOX, TAL+DEX, LEN+DEX, <b>POM+DEX</b>, LEN+BOR;</li> <li>• schemat 3-lekowy: BOR+TAL+DEX, CYK+BOR+PRE, CYK+LEN+DEX, CYK+TAL+DEX, LEN+BOR+DEX, BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX, TAL+DOX+DEX, KAR+LEN+DEX;</li> <li>• schemat 4-lekowy: CYK+BOR+TAL+DEX, LEN+MEL+PRE+TAL.</li> </ul> <p><u>Leczenie nawrotu i oporności na LEN i BOR</u></p> <p>U pacjentów z nawrotowym szpiczakiem, opornym na LEN i BOR zaleca się do rozważenia schemat oparty na KAR lub <b>POM</b>. KAR powinien być najlepiej stosowany z LEN i niskimi dawkami DOX zgodnie z wynkami badania ASPIRE. Podobnie <b>POM</b> najkorzystniej stosować z niskimi dawkami DEX i może być skojarzony</p>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>z innymi lekami, w tym BOR. Poza tymi schematami nie ma specyficznych preferencji pomiędzy innymi schematami, zawierającymi <b>POM</b>, KAR lub oba te leki; wybór schematu powinien być dokonany w oparciu o odpowiedź i tolerancję wcześniej zastosowanej terapii, aktualnego stanu klinicznego i chorób współistniejących oraz dostępu leków. <b>Panobinostat w skojarzeniu z BOR+DEX</b> może być rozważony u pacjentów ze szpiczakiem nawrotowym i opornym na LEN i BOR lub podobne skojarzenia.</p> <p><u>Nawrót i autotransplantacja</u></p> <p>Zaleca się do rozważenia drugie autologiczne przeszczepienie ratunkowe u pacjentów, którzy mają minimalny czas do progresji <math>\geq 18</math> miesięcy lub więcej po pierwszym autoHSCT. U pacjentów, którzy nie przeszli autoHSCT w czasie pierwszej odpowiedzi, zaleca się jego rozważenie w czasie pierwszego nawrotu.</p> <p><u>Nawrót i allogeniczna transplantacja</u></p> <p>Zaleca się rozważenie alloHSCT głównie w ramach badań klinicznych, szczególnie u pacjentów z wysokim ryzykiem. Biorąc pod uwagę brak spójnych danych wskazujących na wyższość alloHSCT nad tandemowym autoHSCT i obawy o zgon związany z leczeniem pomimo zmniejszenia intensywności kondycjonowania oraz wskaźnik choroby przeszczep przeciw gospodarzowi w badaniach do tej pory, rozważając alloHSCT w lub poza badaniem klinicznym powinno się pozyskać od pacjenta świadomą zgodę, przedstawiając mu ryzyko zgonu związanego z leczeniem i choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.</p>
<p><b>NICE 2016a</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Leczenie szpiczaka mnogiego z nawrotem</u></p> <p>Pierwszy nawrót</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia BOR jest zalecana jako opcja leczenia szpiczaka mnogiego z progresją u osób, którzy mają pierwszy nawrót po jednej zastosowanej wcześniej terapii i którzy przeszli lub nie zakwalifikowali się do przeszczepienia szpiku pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na BOR jest mierzona przy użyciu stężenia białka M po maksymalnie 4 cyklach leczenia a terapia jest kontynuowana tylko u osób, które mają całkowitą lub częściową odpowiedź (tj. redukcja w stężeniu białka M <math>\geq 50\%</math> lub kiedy stężenie białka M nie jest mierzalne, przeprowadza się właściwą alternatywną biochemiczną ocenę odpowiedzi);</li> <li>- rabat podmiotu odpowiedzialnego wypełnia koszty BOR u osób, które po maksymalnie 4 cyklach leczenia mają mniej niż odpowiedź częściową.</li> </ul> </li> </ul> <p>Pacjenci aktualnie leczeni monoterapią BOR, którzy nie spełniają powyższych warunków, powinni móc kontynuować tę terapię do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zaprzestaniu.</p> <p>Drugi autoHSCT oferuje się pacjentom z nawrotem, którzy się kwalifikują do tej procedury i którzy mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakończoną reindukcję terapii bez progresji;</li> <li>- mieli odpowiedź trwającą więcej niż 24 miesiące po pierwszym przeszczepieniu.</li> </ul> <p>AutoHSCT może być także rozważone u ww. osób, których odpowiedź trwała między 12-24 miesiące po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p>Trzeba być świadomym, że pacjenci z nawrotem z większym prawdopodobieństwem kwalifikują się do wtórnej autoHSCT, jeżeli mają: dobrą odpowiedź na pierwsze przeszczepienie, niski ISS, nie mieli wcześniej dużo terapii, ogólnie dobrą kondycję w oparciu o sprężystość, słabość i stan sprawności, brak niekorzystnych efektów we fluorescencyjnej hybrydyzacji <i>in situ</i> (FISH).</p> <p>Kolejne terapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LEN+DEX są zalecane, w obrębie zarejestrowanego wskazania, jako opcja terapeutyczna w szpiczaku mnogim tylko u osób, które otrzymały wcześniej dwie lub więcej terapii, pod następującymi warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>- koszt leku LEN (z wyłączeniem kosztów związanych) u osób, które pozostają na leczeniu dłużej niż 26 cykle (każdy 28-dniowy, normalnie okres 2 lat) zostanie pokryty przez podmiot odpowiedzialny.</li> </ul> </li> <li>Osoby, które aktualnie otrzymują LEN w leczeniu szpiczaka mnogiego, którzy nie otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> terapii powinni móc kontynuować terapię do czasu podjęcia przez lekarza decyzji o jej zaprzestaniu.</li> <li>• <b>POM+DEX</b> jest zalecany w obrębie swojego wskazania rejestracyjnego u dorosłych osób z nawrotowym lub opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali wcześniej <math>\geq 2</math> terapie, w tym LEN i BOR i u których progresja rozwinęła się podczas ostatniej terapii.</li> </ul> <p>Osoby leczone <b>POM</b> w obrębie NHS przed ukazaniem się tych zaleceń powinny kontynuować tę terapię do czasu, aż ich lekarz NHS podejmie decyzję o jej zaprzestaniu.</p>
<p><b>AHS 2015</b> <b>(Kanada)</b></p>	<p><u>Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego</u></p> <p>Jeżeli to możliwe pacjenci z nawrotem choroby powinni być rozważeni do badania klinicznego. W przypadku braku właściwego badania leczenie powinno być określone indywidualnie na podstawie czasu do nawrotu, wieku, wcześniej stosowanej terapii, funkcjonowania szpiku, chorób współistniejących i preferencji pacjenta.</p> <p>Wybór terapii ratunkowej najczęściej zależy od preferencji pacjenta i lekarza prowadzącego. Następujące zalecenia mogą być pomocne w podjęciu decyzji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niewydolność nerek: dopasowanie dawki LEN jest wymagane u pacjentów z niewydolnością nerek lub na dializach, żeby zminimalizować ryzyko cytopenii; nie wymaga się takiego dopasowania w przypadku BOR.</li> <li>- neuropatia obwodowa: BOR jest neurotoksyczny i nie powinien być pierwszym wyborem terapii ratunkowej u pacjentów z neuropatią 2. stopnia lub 1. stopnia z bólem.</li> <li>- wcześniejsza ekspozycja na TAL nie wyklucza pacjentów odpowiadających na LEN.</li> <li>- wcześniejsza zakrzepica żył głębokich: leki immunomodulujące są znane z efektu prozakrzepowego. BOR jest lekiem z wyboru nad lekiem immunomodulującym u pacjentów z wcześniejszym zdarzeniem zakrzepowym zagrażającym życiu. Jeżeli chce się zastosować lek immunomodulujący powinno się podawać profilaktykę heparyną drobnocząsteczkową.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>- duża odległość od szpitala: leki immunomodulujące oferują korzyść w postaci drogi podania (doustna) i dlatego wymagają rzadszych wizyt w szpitalu. Niemniej jednak BOR jest preferowany u pacjentów nieprzeznaczających zaleceń lekarskich.</p> <p>AutoHSCT: Zasadne do rozważenia jest ponownie zastosowanie wysoko dawkowej chemioterapii z autoHSCT u pacjentów, którzy mieli przerwę od choroby &gt; 2 lata po początkowej wysoko dawkowej terapii.</p> <p>Opcje niezwiązane z przeszczepieniem: Większość pacjentów z nawrotem nie kwalifikuje się do wysoko dawkowej chemioterapii i autoHSCT. Standardowe podejście ogólnie uwzględnia schematy składające się z nowych leków.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BOR od dawna jest zaakceptowany jako standard w leczeniu nawrotu choroby. Chociaż wstępne badania oceniały BOR u nowozdiagnozowanych pacjentów, warto zauważyć, że większość pacjentów nie będzie miało ekspozycji na ten lek. Dlatego decyzja o wykonaniu ponownego leczenia będzie zależeć od odpowiedzi podczas wcześniejszej ekspozycji na lek. Kiedy jest to możliwe leczenie w schemacie trójlekowym powinno być rozważone.</li> <li>• Leki immunomodulujące: <ul style="list-style-type: none"> <li>- TAL najlepiej w skojarzeniu z innymi lekami w schemacie dwu- lub trójlekowym, gdy inne leki immunomodulujące są przeciwwskazane.</li> <li>- LEN+DEX lub z dodatkowym lekiem, takim jak: BOR lub lekiem alkilującym, szczególnie jeżeli wstępne odpowiedzi ze schematem dwulekowym opartym na kortykosteroidzie są poniżej optymalnych.</li> </ul> </li> <li>- <b>POM</b>, jest trzecią generacją leków immunomodulujących, jest wskazany do stosowania u pacjentów z wcześniejszą ekspozycją na BOR i LEN. Podobnie jak inne leki immunomodulujące powinien być stosowany w skojarzeniu z DEX i kontynuowany do progresji.</li> </ul>
<p><b>GE 2015</b> (Szwajcaria)</p>	<p><u>Leczenie nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego</u></p> <p>W I linii leczenia różne strategie lecznicze mogą być rozważone wg indywidualnej sytuacji pacjenta, takie jak zastosowanie nowych leków lub ponowne podanie wcześniej zastosowanych schematów lub nawet ratunkowe auto- lub allogeniczne przeszczepienie.</p> <p>Leczenie wybiera się przy uwzględnieniu trwania I linii terapii, poziomu i trwania pierwszej remisji, wieku i chorób współistniejących oraz klinicznych objawów na początku nawrotu.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia, którzy mieli remisję trwającą co najmniej 6 miesięcy mogą być ponownie leczeni lekami zastosowanymi w I linii, szczególnie kiedy wstępne leczenie było krótkie i zakończyło się po osiągnięciu najlepszej odpowiedzi. U pacjentów z długotrwałym leczeniem I linii preferowane powinny być skojarzenia nowych leków.</p> <p>Pacjenci kwalifikujący się do przeszczepienia, którzy nie mieli przeszczepienia w I linii terapii, mogą odnieść korzyść z wysokich dawek melfalanu z autoHSCT w II linii po reindukcji leczenia. Pacjentom, którzy doświadczyli remisji przynajmniej w 18-24. miesiącu po pierwszym autologicznym przeszczepieniu proponuje się drugie konsolidacyjne autologiczne przeszczepienie po indukcji terapii.</p> <p>Dwa lub trzy leki w skojarzeniu, w tym co najmniej 1 nowy lek, są preferowane w reindukcji. Zarejestrowanymi schematami leczenia u tych pacjentów są: BOR+DEX i LEN+DEX. Inną opcją jest dodanie leku immunomodulującego lub DOX pegylowanej liposomalnej do BOR+DEX.</p> <p>W III linii leczenia i kolejnych można rozważyć: BEN w skojarzeniu z nowym lekiem (BEN+BOR+DEX, BEN+LEN+DEX), KAR (zarejestrowany w USA w opornym/nawrotowym szpiczaku mnogim u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej ≥2 terapie, w tym BOR i lek immunomodulujący, w Szwajcarii może być dostępny w ramach programu wczesnego dostępu u wybranych pacjentów) i <b>POM</b> (zarejestrowany w Szwajcarii, u pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim po ≥2 wcześniejszych liniach leczenia, w tym BOR i LEN) dodany do podstawowego leczenia. Intensywnie leczonym pacjentom w potrzebie i zdolnym do otrzymywania terapii powinno się zaoferować uczestnictwo w badaniu klinicznym, jeżeli to możliwe.</p> <p>Allogeniczne przeszczepienie jest dodatkową opcją w leczeniu opornej/nawrotowej choroby, szczególnie w ramach badania klinicznego.</p>
<p><b>MSAG 2015</b> (Australia)</p>	<p><u>Leczenie nawrotu szpiczaka mnogiego</u></p> <p>Nie ma jednej standardowej terapii u pacjentów z nawrotem. Postępowanie powinno być zindywidualizowane biorąc pod uwagę: wcześniejszą terapię, trwanie odpowiedzi na wcześniejszą terapię, tempo progresji choroby i aktualny stan zdrowia.</p> <p>Do najczęstszych opcji terapeutycznych stosowanych w nawrotowym/opornym szpiczaku mnogim należą: schematy oparte na TAL (TAL+DEX, TAL+CYK+DEX, TAL+DEX+DOX pegylowana liposomalna, DT-PACE, DEX+TAL+CIS+CYK+ETO), schematy oparte na LEN (LEN+DEX, LEN+CYK+DEX, LEN+adriamycyna+DEX), schemat oparty na <b>POM (POM+DEX)</b>, schematy oparte na BOR (BOR+DEX, CYK+BOR+DEX, BOR+DOX+DEX, BOR+MEL, BOR+BEN+DEX, BOR+MEL+PRE+TAL) – wykazano zmniejszenie neutropenii, gdy był podawany podskórnie i/lub w tygodniowym schemacie, chemioterapia (niemieloablacyjne dawki MEL, wysokie dawki CYK, BEN).</p> <p>Wybór nowego leku stosowanego w nawrocie zależy od jego lokalnej dostępności, możliwości podania dożylnego leczenia (np. BOR) i rozważenia działań niepożądanych w kontekście istniejących chorób współistniejących.</p> <p>Jeżeli nawrót wystąpił &gt;6 miesięcy po zakończeniu ostatniego schematu leczenia ten sam schemat może być ponownie podany, jednak należy się spodziewać gorszego trwania i jakości odpowiedzi.</p> <p>Wtórna autoHSCT może być rozważona u wybranej grupy pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź i trwały remisję po pierwszym przeszczepieniu.</p> <p>Kiedy wszystkie nowe leki i różne kombinacje leczenia zostaną wyczerpane konwencjonalne średnie dawki CYK, BEN, niemieloablacyjne dawki MEL lub nisko-średnie dawki kortykosteroidów pozostają realnymi</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	opcjami paliatywnymi u osób, które nie mogą tolerować jakichkolwiek kolejnych terapii.
<b>BCSH UKMF 2014<sup>B</sup></b> <b>(Wielka Brytania)</b>	<p><u>Szczyzak mnogi oporny na indukcję</u> Wszyscy pacjenci powinni być rozważeni do włączenia do badania klinicznego (stopień A1). Dla pacjentów nietolerujących TAL lub opornych na I linię terapii zaleca się schemat ratujący oparty na BOR (stopień B2). Pacjenci z <math>\geq 2</math> stopniem neuropatii obwodowej powinni otrzymywać schemat oparty na LEN (stopień B1).</p> <p><u>Szczyzak mnogi z nawrotem</u> Najważniejsze leczenie powinno być określone indywidualnie w zależności od czasu nawrotu, wcześniej stosowanej terapii, funkcjonowania szpiku kostnego i chorób współistniejących oraz preferencji pacjenta (stopień A1). Dane z przedłużenia badań utrzymują stosowanie schematów opartych na TAL, BOR i LEN jako sposób leczenia pierwszego i kolejnego nawrotu (stopień A1). Kliniczna skuteczność TAL, BOR i LEN nie zależy od liczby wcześniej zastosowanych linii leczenia lub typu wcześniej zastosowanej terapii (stopień C2). O ile nie ma przeciwwskazań leczenie TAL, BOR lub LEN powinno się podawać z DEX +/- chemioterapia w celu zwiększenia szybkości odpowiedzi (stopień A1). Drugi autoHSCT może być rozważony u pacjentów, którzy mieli dobrą odpowiedź na pierwotne przeszczepienie (<math>\geq 18</math> miesięcy do progresji choroby) (stopień B1). Jeżeli to możliwe pacjenci powinni być leczeni w badaniu klinicznym. Faza I/II badań są właściwe dla pacjentów z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim (stopień A1). Wymaga się stosowania dobrej terapii wspomagającej (stopień A1). Wśród strategii uwzględniających nowe leki w leczeniu chorych z nawrotowym szpiczakiem mnogim wymieniane są: <b>pomalidomid</b>, karfilzomib i bendamustyna.</p>
<b>ESMO 2013</b> <b>(Europa)</b>	<p><u>Leczenie nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego</u> Wybór leczenia w nawrotowej chorobie zależy od kilku parametrów takich jak: wiek, stan zdrowia, choroby współistniejące, typ, skuteczność i tolerancja wcześniej stosowanych terapii, liczba wcześniej stosowanych linii leczenia, dostępność pozostałych opcji leczenia i czas jaki upłynął od ostatniej terapii. EMA zatwierdziła LEN+DEX i BOR zarówno w monoterapii, jaki i w skojarzeniu z DOX pegylowaną. Mimo to BOR jest najczęściej stosowany w skojarzeniu z DEX w nawrocie choroby. TAL i BEN są skutecznymi lekami, często stosowanymi, ale nie zostały zarejestrowane. U młodych pacjentów drugie autoHSCT może być rozważone, pod warunkiem, że odpowiadali oni na poprzednie przeszczepienie i mieli PFS dłuższy niż 24 miesiące. W nawrocie choroby alloHSCT powinna być przeprowadzona w badaniu klinicznym. Kiedy to możliwe pacjenci powinni uczestniczyć w badaniach klinicznych. <b>POM</b> i <b>KAR</b> zostały zarejestrowane w USA, ale nie są jeszcze dostępne w Europie poza badaniami klinicznymi. Inne leki lub klasy leków takie jak: inhibitor deacetylazy histonowej lub przeciwciała monoklonalne są w trakcie badań.</p>
<b>CCO 2013, 2012</b> <b>(Kanada)</b>	<p>Skojarzenie BOR+DOX pegylowaną liposomalną zaleca się jako opcję terapeutyczną u pacjentów ze szpiczakiem mnogim z nawrotem lub opornością na wcześniej stosowaną terapię, i którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii; którzy nie mają klinicznie istotnej choroby serca, którzy otrzymali mniej niż 240 mg/m<sup>2</sup> lub równoważną skumulowaną dawkę DOX; którzy mają frakcję wyrzutową lewej komory serca w normie; u których spodziewa się tolerancji mielosupresyjnej terapii skojarzonej. U pacjentów ze szpiczakiem mnogim opornym/nawrotowym na wcześniej stosowaną terapię, którzy są kandydatami do dalszej chemioterapii, ale nie kwalifikują się do terapii skojarzonej BOR i DOX zaleca się do stosowania monoterapię BOR jako preferowaną opcję terapeutyczną. LEN+DEX jest zalecany w leczeniu pacjentów ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> wcześniejszą linię terapii. Monoterapia LEN nie może być zalecana w I linii leczenia opornego/nawrotowego szpiczaka. Nie są także zalecane skojarzenia LEN z innymi lekami w tym wskazaniu.</p>
<b>SIE, SIES, GITMO 2012</b> <b>(Włochy)</b>	<p>Zarówno BOR w skojarzeniu z pegylowaną DOX lizosomalną, jak i LEN+DEX powinny być zalecane do stosowania u pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim. Wybór najlepszego leczenia zależy od wcześniejszej terapii i czasu od ostatniej terapii do progresji nie może być podjęty na podstawie dostępnych dowodów. Na drodze konsensusu zaleca się, żeby pacjenci, którzy mają późny nawrót (po 12 miesiącach od zakończenia leczenia) po schemacie zawierającym BOR powinni ponownie otrzymać BOR. Osoby z wczesnym nawrotem lub opornością na BOR powinni dostać LEN+DEX.</p>

alloHSCT – allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, autoHSCT – autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych, BEN – bendamustyna, BLD – bendamustyna lenalidomid, deksametazon, BOR – bortezom b, CIS – cisplatyna, CYK – cyklofosfamid, DCEP – deksametazon z cyklofosfamidem, etopozydem i cisplatyną, DEX – deksametazon, DOX – doksorubicyna, DT CE – talidomid z deksametazonem, cyklofosfamidem i etopozydem, DT PACE – talidomid z deksametazonem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem i etopozydem, EDAP – etopozyd z cisplatyną, deksametazonem, cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów, ETO – etopozyd, FISH – fluorescencyjna hybrydyzacja in situ, G-CSF – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, IKS – iksazomib, ISS – Międzynarodowa Klasyfikacja Prognostyczna, KAR – karfilzom b, KRD – karfilzomib z lenalidomidem i deksametazonem, LEN – lenalidomid, MEL – melfalan, NHS – National Health Service, POM – pomalidomid, PRE – prednizon, VTD – bortezomib z talidomidem i deksametazonem, VTD-PACE – talidomid z deksametazonem, cisplatyną, doksorubicyną, cyklofosfamidem, etopozydem i bortezomibem.

\*rozważ pojedynczy lek lenalidomid, pomalidomid lub talidomid u pacjentów nietolerujących kortykosteroidów.

<sup>A</sup> W rekomendacji nie określono siły rekomendacji ani poziomu dowodów.

<sup>B</sup> Siła rekomendacji: silne (stopień 1) – jest przekonanie o korzyściach lub nie przewyższają one ryzyka i obciążeń; stopień 1 rekomendacji może być zastosowany jednolicie do większości pacjentów (zaleca się). Słabe (stopień 2) podaje się, gdy jest rozmiar korzyści lub nie jest on mniej pewny od słabości; stopień 2 rekomendacji wymaga rozsądnego stosowania u indywidualnych pacjentów (sugeruje się).

Jakość dowodów: A (wysoka) nie jest możliwe by dalsze badania zmieniły przedział oszacowanego efektu, dostępne dane pochodzą z RCT bez istotnych ograniczeń; B (umiarkowane) dalsze badania mogą mieć ważny wpływ na oszacowany przedział efektu lub mogą go zmienić, dostępne dane pochodzą z RCT z istotnymi ograniczeniami (np. niezgodne wyniki, niepewny – szeroki przedział ufności lub nieprawidłowości metodologiczne, np. brak zaślepienia, duża utrata pacjentów z obserwacji, niezastosowanie się do intencji leczenia lub bardzo silny dowód z badan obserwacyjnych czy serii przypadków (np. duże lub bardzo duże i spójne szacunki wielkości efektu leczenia lub wykazanie gradientu dawka-odpowiedź); C (niskie) jest prawdopodobne, że dalsze badania będą mieć ważny wpływ na przedział oszacowanego efektu i może się on zmienić, dostępne dane pochodzą z badań obserwacyjnych, serii przypadków lub opinii.

<sup>C</sup> Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej. Kategoria 1: na podstawie dowodów z wysokiego poziomu wiarygodności i jednolitego stanowiska NCCN, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: na podstawie dowodów z niższego poziomu wiarygodności i jednolitego stanowiska NCCN, że interwencja jest właściwa.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 14 wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego u pacjentów z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim.

Większość wytycznych zaleca indywidualny dobór leczenia w zależności od wielu czynników, m.in. stanu pacjenta, czy wcześniej zastosowanych terapii. Przede wszystkim zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli kwalifikuje się on do tej procedury lub też zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie czy talidomidzie. Niektóre wytyczne wymieniały także chemioterapię opartą o nowe leki, np. **pomalidomid**, karfilzomib, panobinostat.

Na zastosowanie pomalidomidu w leczeniu chorych z postacią nawrotową i oporną, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid, jak i bortezomib, wskazują wytyczne opracowane przez Polską Grupę Szpiczakową z 2016 roku, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku, NCCN z 2017 roku, NICE z 2016 roku, IMWG z 2016 roku, MSAG z 2015 roku, GE z 2015 roku oraz AHS z 2015 roku.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych i przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych i 1 przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów. Otrzymano 2. odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych i przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów**

Ekspert	[Redacted]	[Redacted]	Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii	
<p>Proszę wymienić technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce wraz z określeniem ich procentowego udziału we wskazaniu podanym na początku formularza w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy. Proszę uzupełnić tabelkę poniżej.</p>	<p>Nie znam danych dotyczących Polski</p>	<p>Z powodu braku odpowiednich statystyk i dostępu do dokładnych danych poszczególnych ośrodków hematologicznych w Polsce, nie jestem w stanie opracować tak szerokiego zakresu poniższej tabeli w sposób precyzyjny i kompletny.</p>	<p>Terapia stosowana w Polsce w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem.</p>	<p>% Udział</p>
			autoSCT	10-15
			badania kliniczne	5-10
			bendamustyna+bortezomib	3-5
			bendamustyna+deksametazon	20-25
			bortezomib+deksametazon	3-5
			bendamustyna+deksam	3-5

Ekspert			Dr hab. n. med. Marek Hus Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii																												
			<table border="1"> <tr><td>etazon</td><td></td></tr> <tr><td>cyklofosfamid+talidomid+deksametazon</td><td>5</td></tr> <tr><td>cyklofosfamid+talidomid+deksametazon (CTD)</td><td>5-10</td></tr> <tr><td>cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP)</td><td>5</td></tr> <tr><td>deksametazon w wysokich dawkach</td><td>10-15</td></tr> <tr><td>etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP)</td><td>10-15</td></tr> <tr><td>klarytromycyna+deksametazon</td><td>-</td></tr> <tr><td>lenalidomid+deksametazon</td><td>-</td></tr> <tr><td>melfalan+prednizon (MP)</td><td>3-5</td></tr> <tr><td>metryloprednizon</td><td>5</td></tr> <tr><td>talidomid+deksametazon+cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE)</td><td>5-10</td></tr> <tr><td>talidomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE)</td><td>5</td></tr> <tr><td>winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon (VAD)</td><td>-</td></tr> <tr><td>inne (jakie?):</td><td>-</td></tr> </table>	etazon		cyklofosfamid+talidomid+deksametazon	5	cyklofosfamid+talidomid+deksametazon (CTD)	5-10	cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP)	5	deksametazon w wysokich dawkach	10-15	etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP)	10-15	klarytromycyna+deksametazon	-	lenalidomid+deksametazon	-	melfalan+prednizon (MP)	3-5	metryloprednizon	5	talidomid+deksametazon+cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE)	5-10	talidomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE)	5	winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon (VAD)	-	inne (jakie?):	-
etazon																															
cyklofosfamid+talidomid+deksametazon	5																														
cyklofosfamid+talidomid+deksametazon (CTD)	5-10																														
cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP)	5																														
deksametazon w wysokich dawkach	10-15																														
etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP)	10-15																														
klarytromycyna+deksametazon	-																														
lenalidomid+deksametazon	-																														
melfalan+prednizon (MP)	3-5																														
metryloprednizon	5																														
talidomid+deksametazon+cisplatyna+doksorubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE)	5-10																														
talidomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE)	5																														
winkrystyna+doksorubicyna+deksametazon (VAD)	-																														
inne (jakie?):	-																														
<p>Proszę określić odsetek pacjentów i sposób dawkowania deksametazonu w monoterapii we wnioskowanym wskazaniu w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce.</p>	<p>Nie znam danych dotyczących Polski, deksametazon dawkowany jest jak w programie 40 mg/tydz &lt;70,75 r, 20 mg/tydz. powyżej tego wieku.</p>	<p>Nie posiadamy odpowiednich danych, ale z relacji i wywiadu z ki kudzieściosobową grupą można wysnuć wniosek, iż jest to dosyć spora grupa chorych, ok. 30%, jednakże leczenie jest absolutnie nie skuteczne.</p>	<p>W dniach 1-4 2x20 mg W dniach 1 – 8 – 15 – 20 mg</p>																												
<p>Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją</p>	<p>autoSCT badania kliniczne bendamustyna+bortezom b bendamustyna+deksametazon bortezom b+deksametazon bendamustyna+deksametazon cyklofosfamid+talidomid+deksametazon cyklofosfamid+talidomid+deksametazon (CTD) cyklofosfamid+winkrystyna+karmustyna+melfalan+prednizon (CVMBP) deksametazon w wysokich dawkach etopozyd+cisplatyna+deksametazon+cytarabina (EDAP) klarytromycyna+deksametazon lenalidomid+deksametazon</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyłączona (zakończona) terapia lenalidomidem i deksametazonem.</li> <li>• Brak aktywnego leczenia i obserwacja (oczekiwanie na ewentualne badania kliniczne innego leku, jeżeli się zdarzą).</li> <li>• Deksametazon w monoterapii.</li> </ul>	<p>Schematy wielolekowe chemioterapii.</p>																												

<b>Ekspert</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> <b>Konsultant Wojewódzki w</b> <b>dziedzinie hematologii</b>
	melfalan+prednizon (MP) metylprednizolon talidomid+deksametazon+cisplatyna+dokсорubicyna+cyklofosfamid+etopozyd (DT-PACE) talidomid+deksametazon+cyklofosfamid+etopozyd (DT-CE) winkrystyna+dokсорubicyna+deksametazon (VAD)		
<b>Proszę określić najtańszą technologię stosowaną w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	j.w.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazon w monoterapii.</li> <li>• Thalidomide (generyczny) w monoterapii</li> <li>• Thalidomide (generyczny) z deksametazonem</li> </ul>	Bendamustyna + deksametazon
<b>Proszę podać technologię uważaną za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.</b>	Imnovid, Pomalyst (pomalidomid)	<p>Wśród obecnie dostępnych w Polsce poprzez udział w badaniach klinicznych oraz przychylności podmiotu odpowiedzialnego:</p> <p>Imnovid z deksametazonem</p> <p>Absolutnie śladowe stosowanie tylko poprzez badania kliniczne terapii z użyciem przeciwciał monoklonalnych daratumumabu i etoluzumabu.</p>	Nie mam zdania
<b>Proszę określić technologię rekomendowaną w wytycznych postępowania klinicznego</b>	Zawarte w zaleceniach Polskiej Grupy Szpiczakowej 2016.	j.w.	Rekomendacje zawarte w opracowaniu Polskiej Grupy Szpiczakowej
<b>Proszę podać jakie leki i/lub procedury będzie można zastosować u pacjentów po zakończeniu leczenia w przedmiotowym programie lekowym.</b>	Przeszczep allogeniczny, leczenie immunoterapeutyczne	Według doniesień i doświadczenia wielu światowych i polskich ośrodków hematologicznych terapia z przedmiotowego programu lekowego umożliwia na inne wcześniej stosowane terapie zależnie od przypadku, tym samym mogą być stosowane schematy wymienione w powyżej przedstawionej tabeli ze str. 3 pkt. 1 Ewentualnie nowsze terapie przeciwciałami monoklonalnymi, jeżeli będą dostępne	Ew. daratumumab (anty CD 38). Potencjalnie w połączeniu z nowymi inhibitorami proteasomu i/lub lekami immunomodulującymi.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”; do tego programu kwalifikują się dorośli pacjenci z m.in.: u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon;

- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zalecaniami PGSz).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 104/2016/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 0,1545.

Wszystkie ww. substancje czynne są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane w rozpoznaniu C90.0 [OMZ 23.02.2017 r.]**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF
<b>W ramach programu lekowego</b>					
lenalidomid					
Revlimid, kaps. twarde, 5 mg	21 kaps.	5909990086696	18 155,80	19 063,59	19 063,59
Revlimid, kaps. twarde, 10 mg	21 kaps.	5909990086702	19 035,95	19 987,75	19 987,75
Revlimid, kaps. twarde, 15 mg	21 kaps.	5909990086764	20 078,82	21 082,76	21 082,76
Revlimid, kaps. twarde, 25 mg	21 kaps.	5909990086771	22 086,35	23 190,67	23 190,67
<b>W ramach refundacji aptecznej</b>					
deksametazon					
Dexamethasone KRKA, tabl., 4 mg	20 szt.	5909991297480	50,98	63,37	60,45
Dexamethasone KRKA, tabl., 8 mg	20 szt.	5909991297633	101,95	120,90	120,90
Dexamethasone KRKA, tabl., 20 mg	20 szt.	5909991297763	254,88	286,81	286,81
Pabi-Dexamethason, tabl., 500 µg	20 szt.	5909990170418	8,53	11,47	7,56
Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 szt.	5909990170517	17,06	22,09	15,11
<b>W ramach chemioterapii</b>					
bendamustyna					
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 25 mg	5909991198145	648,00	680,40	680,40
Bendamustine Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. a 100 mg	5909991198183	2 592,00	2 721,60	2 721,60
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991223267	675,00	708,75	680,40
Bendamustine Actavis, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991223274	2700,00	2835,00	2 721,60
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (25 mg)	5902020241492	810,00	850,5	680,40
Bendamustine Glenmark, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol. (100 mg)	5902020241508	3240,00	3402,00	2 721,60
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991202415	3402,00	3572,10	2 721,60
Bendamustine Intas, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991202439	849,96	892,46	680,40
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991242022	3132,00	3288,60	2 721,60
Bendamustine STADA, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991242039	783,00	822,15	680,40
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (25 mg)	5909991141141	162,00	170,10	136,08
Bendamustine Sandoz, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	1 fiol. (100 mg)	5909991141189	648,00	680,40	544,32
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909991267285	2 700,00	2 835,00	2 721,60
Bendamustine Zentiva, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909991267292	675,00	708,75	680,40
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 25 mg	5909990802210	1563,53	1641,71	680,40
Levact, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 2,5 mg/ml	5 fiol.po 100 mg	5909990802234	6254,11	6566,82	2 721,60
bleomycyna					
Bleomedac, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę	1 fiol.po 10 ml	5909990946983	97,20	102,06	102,06
bortezomib					

Bortezomib Accord, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5055565718339	2376,00	2494,80	2381,40
Bortezomib Actavis, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991253950	2003,40	2103,57	2103,57
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5906414000771	648,00	680,40	680,40
Bortezomib Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5906414000788	2268,00	2381,40	2381,40
Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5902020241461	621,00	652,05	652,05
Bortezomib Glenmark, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5902020241478	2172,96	2281,61	2281,61
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991250812	2 003,40	2 103,57	2 103,57
Bortezomib Zentiva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991250829	572,40	601,02	601,02
Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol.	5909991234461	572,40	601,02	601,02
Vortemyl, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 3,5 mg	1 fiol.	5909991234478	2084,40	2188,62	2188,62
karboplatyna					
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	18,36	19,28	19,28
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	40,50	42,53	42,53
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	102,06	107,16	107,16
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	174,96	183,71	183,71
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	260,28	273,29	273,29
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990450022	46,44	48,76	48,76
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990450039	140,40	147,42	147,42
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990662753	187,92	197,32	197,32
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990662760	270,00	283,50	283,50
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990776726	12,96	13,61	13,61
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	43,20	45,36	45,36
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	108,00	113,40	113,40
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990851058	131,76	138,35	138,35
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990477418	24,84	26,08	26,08
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990477425	41,91	44,01	44,01
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	102,29	107,40	107,40
cisplatyna					
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990722600	8,64	9,07	9,07
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 50 ml	5909990722631	32,40	34,02	34,02
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990722648	64,80	68,04	68,04
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990958481	9,03	9,48	9,48
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990958504	42,12	44,23	44,23
Cisplatin-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990958535	75,60	79,38	79,38
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	6,48	6,80	6,80
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. po 25 ml	5909990838752	17,28	18,14	18,14
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	34,56	36,29	36,29
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	64,80	68,04	68,04
cyklofosfamid					
Endoxan, tabl. drażowane, 50 mg	50 szt. (5 blist. po 10 szt.)	5909990240814	72,52	76,15	76,15

Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990240913	14,58	15,31	15,31
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.po 75 ml	5909990241019	54,96	57,71	57,71
cytarabina					
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990181216	42,12	44,23	44,23
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909990181223	84,24	88,45	88,45
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	5909990624935	168,48	176,90	176,90
Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990640188	8,42	8,84	8,84
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909991028084	8,42	8,84	8,84
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991028091	39,96	41,96	41,96
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991028107	79,92	83,92	83,92
Cytarabine Kabi, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991028138	151,24	158,80	158,80
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg	1 fiol.z prosz. + 1 amp.z rozp.	5909990154715	11,03	11,58	8,85
Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 mg	1 fiol. z prosz. (+ rozp.)	5909990314515	42,12	44,23	44,23
Cytosar, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol. z prosz.	5909990314614	84,24	88,45	88,45
DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990219278	6318,00	6633,90	6633,90
dakarbazyne					
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,20	158,76	158,76
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,20	158,76	158,76
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,40	317,52	317,52
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,60	79,38	79,38
doksorubicyna					
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990471010	10,93	11,48	8,62
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990471027	36,72	38,56	38,56
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990983018	1836,00	1927,80	1927,80
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990429011	8,64	9,07	8,62
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909990429028	41,04	43,09	43,09
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909990614837	82,08	86,18	86,18
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909990614844	164,16	172,37	172,36
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990859405	16,09	16,89	8,62
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990859443	30,24	31,75	17,24
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990859474	38,88	40,82	40,82
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 75 ml	5909990859481	103,68	108,86	108,86
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990859535	138,24	145,15	145,15
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990851386	7,24	7,6	7,60
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	32,40	34,02	34,02
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990851409	120,96	127,01	127,01
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991030599	16,20	17,01	17,01
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991141882	66,96	70,31	70,31
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składn ki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. po 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest.po 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4212,00	4422,60	4422,60
epirubicyna					
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990661497	43,20	45,36	20,91
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990661503	64,80	68,04	41,82

Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990661527	87,48	91,85	91,85
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990661534	174,96	183,71	183,71
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 100 ml	5909990661541	349,92	367,42	367,42
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.po 5 ml	5909991104313	33,48	35,15	20,91
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 25 ml	5909991104320	167,40	175,77	104,56
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 50 ml	5909991104337	334,80	351,54	209,11
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 100 ml	5909991104344	669,60	703,08	418,22
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	21,60	22,68	20,91
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909990796380	43,20	45,36	41,82
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	86,40	90,72	90,72
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	345,60	362,88	362,88
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909991029869	164,16	172,37	172,37
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990645275	33,67	35,35	20,91
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990645299	102,47	107,59	104,56
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.po 50 ml	5909990645305	199,15	209,11	209,11
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 5 ml (szklana)	5909990752416	32,40	34,02	20,91
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.po 25 ml	5909990752515	138,24	145,15	104,56
etopozyd					
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.po 2,5 ml	5909990776016	12,31	12,93	8,51
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.po 5 ml	5909990776115	20,52	21,55	17,01
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.po 10 ml	5909990776214	41,04	43,09	34,02
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol.po 20 ml	5909990776313	82,08	86,18	68,04
Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909991070083	16,20	17,01	17,01
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991198121	11,88	12,47	12,47
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 12,5 ml	5909991198138	28,08	29,48	29,48
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	5909991233297	30,24	31,75	31,75
Etopozyd Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.po 20 ml	5909991233303	60,48	63,50	63,50
ifosfamid					
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	120,42	126,44	126,44
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	217,62	228,50	228,50
interferon alfa-2b					
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118	302,10	317,21	317,21
IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz.po 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217	503,49	528,66	528,66
melfalan					
Alkeran, tabl. powl., 2 mg	25 szt.	5909990283514	292,04	306,64	306,64
pleriksaforum					
Mozobil, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	1 fiol.po 1,2 ml	5909990728473	25142,4	26399,52	26399,52
winkrystyna					
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol. z prosz. + 10 fiol. z rozp.po 10 ml	5909990117413	259,20	272,16	272,16
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990669493	25,38	26,65	26,65
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990669523	124,20	130,41	130,41



UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p><b>Deksametazon w monoterapii</b></p>	<p>Do najtańszych leków powszechnie stosowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu należą kortykosteroidy podawane doustnie (m.in. deksametazon). Deksametazon jest stosowany zarówno jako terapia pierwszej linii, jak i w leczeniu wznowy szpiczaka mnogiego. Deksametazon spełnia wymogi AOTMiT, będąc najtańszą powszechnie stosowaną istniejącą praktyką medyczną, która będzie zastępowana przez skojarzenie z pomalidomidem w przypadku braku skuteczności.</p> <p>W oparciu o przeanalizowane dane na temat polskich standardów leczenia nawrotowego lub opornego na leczenie szpiczaka mnogiego u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia oraz po uwzględnieniu wytycznych AOTMiT uznano, że odpowiednim komparatorem dla pomalidomidu w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów ze szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia będzie deksametazon w monoterapii, którego stosowanie może być rozumiane jako stosowanie najlepszej terapii wspomagającej (BSC, ang. best supportive care).</p> <p>(...) Deksametazon w monoterapii stanowi tyko jedną z możliwych opcji terapeutycznych, jednakże ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii, stanowi on jedyny komparator dla pomalidomidu uwzględniony w niniejszej analizie (...).</p>	<p>W przedłożonych analizach należałoby uwzględnić schematy oparte na <b>talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie</b>, jako technologie opcjonalne do ocenianej.</p> <p>Talidomid jest rekomendowany przez National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2017), International Myeloma Working Group (IMWG 2016), Polską Grupę Szpiczakową (PGSZ 2016), Alberta Health Services (AHS 2015), Medical Scientific Advisory Group (MSAG 2015), British Committee for Standards in Haematology, UK Myeloma Forum (BCSH UKMF 2014) oraz European Society for Medical Oncology (ESMO 2013), w leczeniu pierwszego, jak i kolejnych nawrotów opornego szpiczaka mnogiego. Lek ten jest refundowany w ramach katalogu świadczeń dodatkowych, leczenie szpitalne – chemioterapia (Załącznik nr 1 do zarządzenia nr 104/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 11 października 2016 r.).</p> <p>Bendamustyna jest rekomendowana w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przez NCCN 2017, IMWG 2016, PGSZ 2016, MSAG 2015, ESMO 2013, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2013) oraz Instytut Hematologii i Transfuzjologii (IHiT 2013). Lek ten jest refundowany w ramach chemioterapii w drugiej i następnych liniach leczenia szpiczaka mnogiego.</p> <p>Melfalan jest rekomendowany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przez IMWG 2016, MSAG 2015, PTOK 2013 oraz IHiT 2013. Lek ten jest refundowany w ramach wykazu refundowanych leków we wskazaniu nowotwory złośliwe.</p> <p>Cyklofosfamid jest rekomendowany w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przez NCCN 2017, PGSZ 2016, IMWG 2016, MSAG 2015, PTOK 2013 oraz IHiT 2013. Lek ten jest refundowany w ramach wykazu refundowanych leków we wskazaniu nowotwory złośliwe.</p> <p>Ponadto według wyników badania ankietowego, przeprowadzonego przez wnioskodawcę wśród 5. ekspertów klinicznych, zarówno talidomid, bendamustyna, jak i melfalan są stosowane w terapii szpiczaka mnogiego, w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Eksperti również wskazali na stosowanie deksametazonu w wysokich dawkach.</p> <p>NICE w rekomendacji z 2017 roku oraz w raporcie ERG z 2016 roku przytoczył opinie ekspertów klinicznych, wskazujące, że deksametazon w wysokich dawkach w monoterapii (komparator dla pomalidomidu w badaniu MM-003) nie stanowi opcję aktywnego leczenia w Anglii. NICE jako komparatory dla pomalidomidu przyjął m.in. bendamustynę z talidomidem i deksametazonem oraz konwencjonalną chemioterapię (np. melfalan, cyklofosfamid) <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta427">https://www.nice.org.uk/guidance/ta427</a> (dostęp w dniu 30.03.2017).</p> <p>W rekomendacji z 2014 roku CADTH biorąc pod uwagę zalecenia Economic Guidance Panel's, dotyczące metodologii szacowania ICER, uznał, że pomalidomid nie mógłby być uważany za opłacalny w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą</p>

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
		<p><a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf</a> (dostęp w dniu 30.03.2017).</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe, oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, Agencja uważa, że niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej / kosztowej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii. Wykazanie dodatkowej korzyści zdrowotnej pomalidomidu w odniesieniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jakim jest stosowanie deksametazonu w wysokich dawkach w monoterapii, jest niewystarczające. Agencja uznała, że wnioskodawca nie przedstawił najlepszych dostępnych dowodów.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, otrzymujący wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, w tym bortezomib i lenalidomid.	-	<p>Populacja zgodna z uzgodnionym PL oraz ChPL Imnovid. Natomiast niezgodna z rzeczywistą praktyką kliniczną oraz z populacją uwzględnioną w badaniu MM-003.</p> <p>Jednocześnie NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu u chorych w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu.</p> <p>Komitet stwierdził, że właściwe pozycjonowanie pomalidomidu, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami jest jego stosowanie po trzecim lub późniejszym nawrocie choroby (tzn. po 3 poprzednich schematach, w tym zarówno z udziałem lenalidomidu, jak i bortezomibu).</p> <p>Zgodnie z ChPL Velcade, bortezomib jest wskazany u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Z kolei do programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” włączani są pacjenci u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia.</p> <p>Biorąc pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• propozycję wskazania do refundacji pomalidomidu, tj. po uprzednim zastosowaniu leczenia schematami z udziałem bortezomibu i lenalidomidu;</li> <li>• wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL (pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia);</li> <li>• wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego (pacjenci u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia);</li> <li>• rekomendacje NICE z 2017 roku, raport ERG z 2016 roku (stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3</li> </ul>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
			<p>poprzednich schematach);  należy stwierdzić, że <u>w rzeczywistej</u>  <u>praktyce klinicznej pomalidomid będzie</u>  <u>stosowany przynajmniej po 3</u>  <u>poprzednich schematach z udziałem</u>  <u>zarówno lenalidomidu, jak</u>  <u>i bortezomibu ,czyli w 4 i kolejnych</u>  <u>liniach leczenia.</u></p> <p>Powyższe stwierdzenie potwierdzają również kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003, tj. "(...)Leczenie czynnym alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych", co sugeruje, że pacjenci oprócz schematów zawierających bortezomib i lenalidomid, uprzednio przyjmowali również schematy oparte o leki alkilujące. Przykładem tych leków jest cyklofosfamid i melfalan. Ponadto w badaniu MM-003 liczba uprzednich terapii w wywiadzie u pacjentów w grupie pomalidomid + deksametazon wyniosła [mediana (zakres)]: [5 (2-14)].</p> <p>Dodatkowo patrz rozdz. 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy” – dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Pomalidomid (Imnovid, Celgene) w dawce 4 mg/d, przyjmowany doustnie w dniach od 1. do 21. w powtarzanych 28-dniowych cyklach w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg/d w dniach 1., 8., 15. i 22. każdego 28 dniowego cyklu leczenia (niska dawka deksametazonu), zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p>	-	Zgodnie z uzgodnionym PL oraz ChPL Imnovid.
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazon w monoterapii w dawce 40 mg/d w monoterapii stosowanym w dniach 1.-4., 9.-12. oraz 17. 20. w powtarzanych 28-dniowych cyklach leczenia (wysoka dawka deksametazonu);</li> <li>• Inne: wyszukiwania nie ograniczono do porównania pomalidomidu z deksametazonem.</li> </ul>	-	Wybór zasadny. Dodatkowo patrz rozdz.3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” – ocena wyboru wg analityków Agencji.
<b>Punkty końcowe</b>	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas do progresji choroby (ang. time to progression, TTP)</li> <li>• przeżycie bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS)</li> <li>• przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS)</li> <li>• zgony</li> <li>• czas do odpowiedzi na leczenie (ang. time to response, TTR)</li> <li>• czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. duration of response, DOR)</li> <li>• odsetek odpowiedzi na leczenie</li> </ul>	-	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	(ang. response rate, RR) <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena jakości życia.*</li> </ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia niepożądane łącznie</li> <li>zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu</li> <li>zdarzenia niepożądane z poszczególnych układów</li> <li>inne zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem</li> </ul>		
Typ badań	Do analizy efektywności klinicznej włączono badania pierwotne, które zostały określone jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>prospektywne,</li> <li>z randomizacją,</li> <li>z grupą kontrolną.</li> </ul>	Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,</li> <li>badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),</li> <li>doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych,</li> <li>badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,</li> <li>badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,</li> <li>badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia pomalidomidem,</li> <li>badania przeprowadzone jedynie w populacji chorych rasy innej niż kaukaska,</li> <li>badania, w których liczebność populacji była mniejsza niż 10.</li> </ul>	-
Inne kryteria	Włączono publikacje w językach: angielskim, polskim, niemieckim i francuskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji). Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badania kliniczne bez grupy kontrolnej bądź z grupą kontrolną inną niż ta zdefiniowana wg schematu PICO.	-	-

\*Ocenę jakości życia w badaniu MM-003 przedstawiono przy użyciu kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 (ang. the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire; domeny: zdrowie ogólne, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, ból), EORTC QLQ- MY20 (ang. the European Organisation for Research and Treatment of Cancer core Quality of Life Questionnaire – myeloma-specific module; domeny: objawy choroby, skutki uboczne) i Użyteczności Zdrowia wg EQ-5D (ang. EQ-5D Health Utility value; przy wykorzystaniu metody handlowania czasem).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- EMBASE (Biomedical Answers) z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- The Cochrane Library z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.,
- Centre for Reviews and Dissemination z datą odcięcia 09 grudnia 2016 r.

Ze względu na fakt iż, zgodnie z autorami analizy, „brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka” oraz mając na uwadze ograniczenia wskazane przez analityków Agencji w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”, w opinii Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to które zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę, w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących populacji oraz interwencji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 21 kwietnia 2017 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań pierwotnych, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 RCT porównujące POM+DEX vs DEX (MM-003).

Ponadto przedstawiono wyniki 7 dodatkowych badań pierwotnych w celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w III i dalszych liniach leczenia chorych ze szpiczakiem mnogim:

- 1 RCT porównujące POM (4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu)+DEX vs POM (4 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu)+DEX (Leleu 2013);
- 1 RCT 1./2. fazy porównujące POM+DEX vs POM+PLC (Richardson 2014);
- 1 RCT porównujące POM (2 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu)+DEX vs POM (4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu)+DEX (Sehgal 2015);
- 1 RCT porównujące POM+DEX+ CFS vs POM+DEX (Baz 2016);
- 1 badanie kliniczne 1. fazy, którego celem było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki pomalidomidu (Richardson 2013);
- 2 badania obserwacyjne, których celem była ocena POM+DEX (Dimopoulos 2016, Leleu 2015).

Ponadto Agencja w świetle uwag zawartych w rozdz. 3.6., 4.1.1., 4.1.5. i 4.1.6. dokonała dodatkowej oceny skuteczności pomalidomidu na podstawie RCT Baz 2016 (POM+DEX+ CFS vs POM+DEX) oraz raportu ERG NICE z 2016 roku, w którym dokonano porównania pośredniego POM+DEX vs BEN + TAL + DEX. Wyniki zaprezentowano w rozdz. 4.2.2.1. „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa”.

#### 4.1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>MM-003</b> <i>San Miguel 2013</i> <i>Dimopoulos 2015</i> <i>San Miguel 2015</i>  <u>Źródło finansowania:</u> Celgene Corporation	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia próby – badanie otwarte.  93 ośrodki w Belgii, Danii, Niemczech, Francji, Grecji, Włoszech, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, UK, Rosji, Australii, Kanadzie i USA.  Wyniki dotyczą 10-miesięcznej obserwacji (mediana czasu obserwacji) – <i>San Miguel 2013</i>  W publikacjach <i>Dimopoulos 2015</i> i <i>San Miguel 2015</i> przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca.  Typ hipotezy: Superiority. Interwencje: -Pomalidomid 4 mg/d w dniach od 1.	Chorzy ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jedna z nich była nieskuteczna.  <u>Kryteria włączenia:</u> Wiek: ≥18 lat. Szpiczak mnogi. Co najmniej dwa schematy terapeutyczne w wywiadzie, w tym zawierające bortezomib i lenalidomid. Postać nawrotowa i oporna (osiągnięcie co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie bortezomibem i/lub lenalidomidem i następnie progresja w czasie 6 miesięcy od zakończenia ostatniej terapii) lub oporna (progresja w trakcie lub w czasie 60 dni od zakończenia stosowania bortezomibu i lenalidomidu) na leczenie lub brak tolerancji bortezomibu po min. 2	<u>Pierwszorządowy:</u> Przeżycie wolne od progresji (PFS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka.  <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie całkowite (OS), na podstawie kryteriów Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka. Ocena wykonana, jeśli różnica w PFS pomiędzy grupami osiągnie istotność statystyczną.</li> <li>• Odpowiedź na leczenie – liczba chorych, którzy osiągnęli co najmniej częściową odpowiedź zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Grupy Roboczej ds. Szpiczaka lub kryteriami mniejszej</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>do 21. każdego 28-dniowego cyklu + deksametazon, 40 mg/d 1., 8., 15. i 22. dnia każdego 28-dniowego cyklu, N=302.</p> <p>-Deksametazon w monoterapii, 40 mg/d w dniach 1.-4., 9.-12. i 17.-20. każdego 28-dniowego cyklu, N=153.</p>	<p>cyklach i progresja choroby w trakcie stosowania bortezomibu lub w czasie 60 dni od zakończenia ostatniego cyklu.</p> <p>Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> Stosowanie pomalidomidu w wywiadzie. Nadwrażliwość na talidomid, lenalidomid a bo deksametazon lub niewrażliwość na wysokie dawki deksametazonu (postępująca choroba w trakcie lub w ciągu 60 dni od zastosowania ostatniej dawki). Neuropatia obwodowa <math>\geq 2</math>. stopnia. Poważna choroba serca, tj. III lub IV klasa NYHA, zastoinowa niewydolność serca, zawał mięśnia sercowego w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub niestabilna bądź źle kontrolowana dusznica. Nieprawidłowe wyniki laboratoryjne – min. 1 spośród następujących: bezwzględna liczba neutrofilii <math>&lt; 1 \times 10^9/l</math>, liczba płytek <math>&lt; 75 \times 10^9/l</math> (<math>&lt; 30 \times 10^9/l</math> w przypadku gdy komórki osocza stanowiły <math>&gt; 50\%</math> komórek szpiku), klirens kreatyniny <math>&lt; 45</math> mL/min zgodnie z formułą Cockcroft-Gault lub dobowego zbierania moczu, korygowany poziom wapnia w surowicy <math>&gt; 3,5</math> mmol/l, bilirubina całkowita <math>&gt; 34,2</math> <math>\mu</math>mol/l, hemoglobina <math>&lt; 80</math>g/l (4,9 mmol/l), ponad 3-krotnie podwyższony poziom enzymu wątrobowego w porównaniu z górną granicą normy.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa Pomalidomid: 302 Grupa Deksametazon w monoterapii: 153.</p>	<p>odpowiedzi Europejskiej Grupy ds. Krwi i Transplantacji Szpiku.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do progresji.</li> <li>• Bezpieczeństwo leczenia.</li> <li>• Jakość życia.</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2 „Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych” AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 6.2 „Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pomalidomidu” AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych 2016, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Ponadto jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad.

Tabela 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
MM-003	Niskie*	niskie*	niskie/ wysokie**	nieznane	niskie	niskie	niskie

\* interaktywny system odpowiedzi przy wykorzystaniu randomizacji blokowej;

\*\* badanie otwarte; warto zauważyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji, PFS) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników;

Jakość badania oceniającego bezpośrednio stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem w monoterapii (badanie MM-003) oceniono na 3 punkty w skali Jadad, co wynika z braku zaślepienia próby.

**Tabela 16. Ocena jakości badania pierwotnego włączonego do opracowania, wg skali Jadad – badanie MM-003**

Badanie	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad
MM-003	2*	0 Badanie otwarte.	1	3

\* interaktywny system odpowiedzi przy wykorzystaniu randomizacji blokowej.

### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badanie MM-003 zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte). Według autorów badania może to wpływać korzystnie na wyniki uzyskiwane w dalszej analizie przeżycia wolnego od progresji w grupie chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii, ponieważ 9 pacjentów rozpoczęło terapię pomalidomidem pomimo niewystąpienia progresji choroby. Ponadto, może to również wpływać na zmniejszenie różnicy w końcowej ocenie przeżycia całkowitego pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem a grupą otrzymujących deksametazon w monoterapii.
- Warto zauważyć, że ocena częstości zgonów (przeżycie całkowite, OS) jest oceną obiektywną a zaślepienie próby bądź jego brak nie ma wpływu na jej wykonanie, również w ocenie progresji choroby nowotworowej (przeżycie wolne od progresji, PFS) brak zaślepienia próby wydaje się nie zmniejszać wiarygodności uzyskiwanych wyników.
- Należy także zwrócić uwagę, że w głównej publikacji z badania przeżycie całkowite ocenione po 10 miesiącach nie uwzględniało korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu. W przypadku uwzględnienia tej korekty wyniki są jeszcze korzystniejsze dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem, mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie deksametazonu uległa zmniejszeniu (mediana OS dla pomalidomidu bez zmian).
- W ramach analizy subpopulacji chorych z badania MM-003 przedstawiono jedynie wyniki opisane w publikacji głównej (San Miguel 2013). Nie przedstawiono wyników badania MM-003 dla subpopulacji chorych w zależności od wcześniejszego leczenia (publikacja San Miguel 2015), nieprawidłowości cytogenetycznych wysokiego ryzyka (publikacja Dimopoulos 2015), zaburzeń czynności nerek (publikacja Weisel 2016), ani analizy post hoc zależności przeżycia całkowitego od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (publikacja Moreau 2016).
- Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o publikacje Song 2015 i Weisel 2015 do badania MM-003. W publikacjach tych wyniki dotyczące jakości życia dla obu analizowanych grup przedstawiono na wykresach i podsumowano w tekście brak jest szczegółowych wyników dotyczących oceny jakości życia w postaci liczbowej.

### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie nie dostarcza wystarczających dowodów dla pacjentów, którzy otrzymali tylko dwie wcześniejsze terapie. Przedstawiono jedynie wyniki dla 17 pacjentów, którzy otrzymali dokładnie dwie terapie. Wyniki dotyczące skuteczności pomalidomidu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na zbyt małej liczbie, aby być wiarygodne. W związku z tym badanie nie przedstawia dowodów dla leczenia trzeciego rzutu za pomocą pomalidomidu. Wszelkie wnioski dotyczące roli pomalidomidu opierałyby się na założeniu lepszej odpowiedzi u mniej leczonych pacjentów.
- Populacja włączona do badania była populacją intensywnie leczoną w przeszłości. Uczestnicy otrzymali średnio pięć wcześniejszych schematów (większość otrzymała od trzech do siedmiu).



- Kryterium włączenia do badania MM-003 było stosowanie leków alkilujących („adequate prior alkylator therapy”). W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego brak informacji o uprzednim stosowaniu przez pacjentów leków alkilujących. W związku z tym populacja z badania MM-003 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.
- Leczenie szpiczaka nacelowane jest na przedłużenie życia, jednakże pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu MM-003 było przeżycie wolne od progresji choroby.
- Ograniczeniem badania MM-003 jest przyjęcie deksametazonu w wysokich dawkach stosowanego w monoterapii jako komparatora dla pomalidomidu. Na przykład w Wielkiej Brytanii deksametazon nie jest już traktowany jako optymalne leczenie i jest podawany w niższej dawce, głównie z zamiarem paliatywnym. W związku z tym należałoby rozważyć inne, aktywne terapie stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej i jednocześnie rekomendowane przez towarzystwa naukowe. Patrz rozdz.3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” – ocena wyboru wg analityków Agencji.
- Badanie MM-003 zostało przeprowadzone bez zaślepienia próby (badanie otwarte), co oznacza, że subiektywne rezultaty, takie jak jakość życia, mogą podlegać stronniczości. Jednocześnie zastosowano niezależną ocenę w celu określenia przeżycia bez progresji choroby.
- Nie przedstawiono dokładnych danych na temat liczby pacjentów z badania MM-003, którzy przeszli z grupy stosującej deksametazonem w monoterapii na terapię pomalidomidem, stosowanym skojarzeniu z deksametazonem.
- Charakterystyki populacji chorych włączonych do badania MM-003 różniły się między sobą pod względem stopnia zaawansowania szpiczaka wg skali ISS (ang. International Staging System). Do ramienia leczonego pomalidomidem włączono 30,79% pacjentów w III stopniu zaawansowania, natomiast w grupie leczonej deksametazonem w monoterapii było 35,29% pacjentów w III stopniu zaawansowania szpiczaka. Zatem potencjalnie grupa pacjentów stosująca deksametazon w monoterapii była grupą charakteryzującą się gorszym stanem zdrowia.
- Do badania MM-003 zostali włączeni pacjenci, którzy w skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) otrzymali wynik 0, 1 lub 2. Oznacza to, iż do badania nie zostali włączeni pacjenci, którzy ponad 50% czasu czuwania w ciągu dnia spędzają w pozycji leżącej lub siedzącej, tzn. pacjenci w skali ECOG 3 i 4. W związku z powyższym do badania włączono pacjentów lepiej rokujących, co mogło przełożyć się na uzyskane wyniki dot. efektywności klinicznej pomalidomidu.
- Pacjenci, którzy kwalifikowali się do ASCT byli wykluczani z badania MM-003. W kryteriach wykluczenia z uzgodnionego programu lekowego brak informacji o ww. metodzie leczenia. W związku z tym populacja z badania MM-003 nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.
- Łącznie 68 z 93 ośrodków badawczych było usytuowanych w Europie. Brak informacji, ilu indywidualnych pacjentów pochodziło z Polski.
- Ponad 50% pacjentów w badaniu MM-003 jest w wieku 65 lat lub młodszym, co może odzwierciedlać młodszą populację, niż zwykle obserwowaną w praktyce klinicznej.
- Agencja zauważyła niespójność w odniesieniu do pacjentów z niewydolnością nerek. Zauważono, że pacjenci z CrCl <45ml / min zostali wykluczeni z badania. Jednak podstawowe cechy pacjentów włączonych do badania wykazały, że 48 spośród 455 (10,5%) pacjentów miało wyjściowy CrCl <45ml / min.

#### 4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- W niniejszej analizie deksametazon stanowi jedyny komparator dla pomalidomidu, pomimo możliwości stosowania również wielu innych terapii w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego (brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka), ze względu na brak odnalezionych dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności dla innych terapii niż deksametazon.
- Do analizy włączono jedno opublikowane randomizowane badanie kliniczne, spełniające kryteria włączenia do przeglądu – badanie MM-003, które obejmowało liczną (455 chorych) populację chorych ze szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej terapię lenalidomidem i bortezomibem, i u których co najmniej jedna z nich była nieskuteczna. W badaniu tym porównywano bezpośrednio

skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem z deksametazonem w monoterapii.

- Brak innych badań oceniających stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub dalszych liniach leczenia chorych z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim uniemożliwił przeprowadzenie metaanaliz. Należy jednakże zauważyć, że oporny na leczenie/nawrotowy szpiczak mnogi jest chorobą sierocą, a więc dotyczy relatywnie niewielkiego odsetka populacji, co również przekłada się na liczbę przeprowadzanych badań klinicznych.
- W celu szerszej oceny bezpieczeństwa pomalidomidu, do przeglądu włączono badania kliniczne I/II fazy oraz badanie fazy III bez grupy kontrolnej (Dimopoulos 2016), w których chorzy z opornym/nawrotowym szpiczakiem mnogim otrzymywali pomalidomid, jako trzecią albo dalszą linię leczenia. Wyjątek stanowiło badanie Leleu 2015, do którego włączono chorych leczonych  $\geq 1$  wcześniejszym schematem leczenia. Z uwagi na fakt, iż w badaniu tym 92% chorych było wcześniej leczonych  $\geq 2$  schematami leczenia, badanie uwzględniono w dodatkowej analizie bezpieczeństwa pomalidomidu.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ze względu na fakt wskazany przez wnioskodawcę tj. „brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka”, w opinii Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to które zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę, w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu.
- Należałoby uwzględnić schematy oparte na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, jako technologie opcjonalne do ocenianej. Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz.3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” – ocena wyboru wg analityków Agencji, należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, Agencja uważa, że niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej / kosztowej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii. Wykazanie dodatkowej korzyści zdrowotnej pomalidomidu w odniesieniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jakim jest stosowanie bendamustyny w wysokich dawkach w monoterapii, jest niewystarczające. Agencja uznała, że wnioskodawca nie przedstawił najlepszych dostępnych dowodów.
- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami. W związku z powyższym w rzeczywistej praktyce klinicznej pomalidomid będzie stosowany przynajmniej po trzech poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, czyli w czwartej i kolejnych liniach leczenia. Ponadto patrz argumenty przytoczone w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego.
- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada populacji z badania MM-003. W badaniu MM-003 mediana wcześniejszych terapii wynosiła 5 w przedziale od 2 do 17. Oznacza to, że 50% pacjentów w badaniu otrzymało POM + DEX w szóstej lub dalszej linii. Jest to dalsze umiejscowienie wnioskowanej terapii niż w przypadku dwóch wcześniejszych terapii określonych w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Dodatkowo kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003 uwzględnia m.in. uprzednie leczenie czynnikiem alkilującym: „min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych”. Ponadto patrz

ograniczenia zawarte w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego.

- Według Agencji oprócz porównania profilu bezpieczeństwa terapii POM+DEX vs. POM+DEX+CFS (badanie Baz 2016), którego dokonał wnioskodawca w ramach analizy klinicznej, należałoby przeanalizować porównanie ww. terapii w zakresie oceny skuteczności. Schematy z wykorzystaniem cyklofosfamidu stanowią aktywny komparator dla pomalidomidu. Ponadto pełne porównanie efektywności klinicznej (stosunek ryzyka do korzyści) obu terapii może być przydatne do wykorzystania w praktyce klinicznej.

Dodanie cyklofosfamidu do terapii pomalidomidem i deksametazonem wiązało się z uzyskaniem przeżycia wolnego od progresji choroby równego: [mediana(95%CI)] 9,5 miesiąca (4,6; 14), natomiast mediana przeżycia całkowitego wyniosła 16,8 mies. (9,3; nie osiągnięto) – Baz 2016.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Wnioskodawca w analizie klinicznej wykazał przewagę pomalidomidu nad deksametazonem w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, w opinii analityków Agencji, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ustawy o refundacji dla pomalidomidu stosowanego w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego.

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

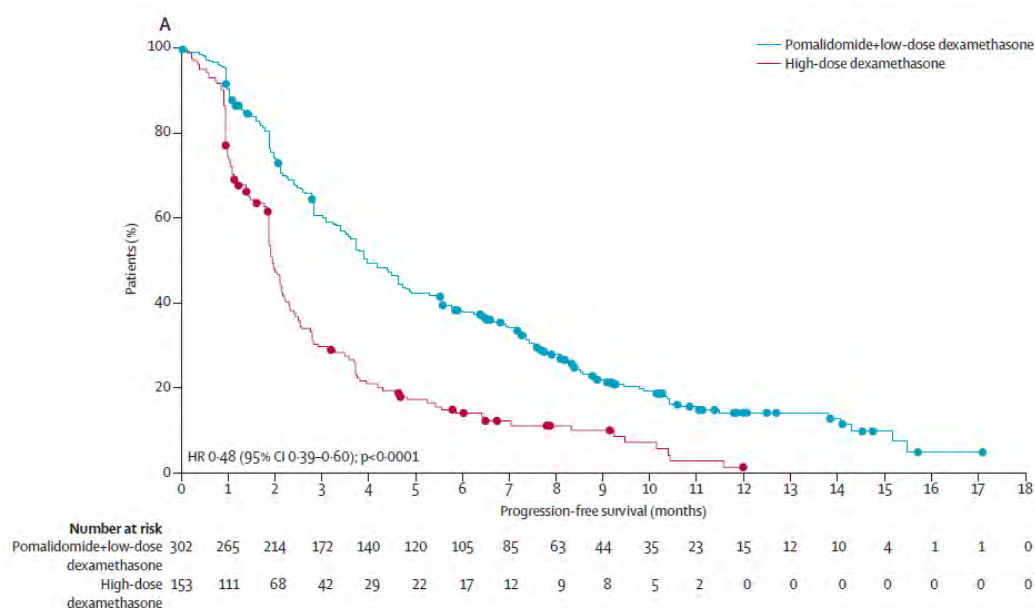
Ocena wykonana po 4 mies. wykazała istotnie statystycznie (IS) dłuższy PFS w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana PFS, mies.): 3,8 (95% CI: 3,4; 4,6) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,1),  $p < 0,001$ ; HR=0,41 (95% CI: 0,32; 0,53;  $p < 0,001$ ).

Ocena wykonana po 10-mies. obserwacji wykazała IS dłuższy PFS w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem, odpowiednio (mediana PFS, mies.): 4 (95% CI: 3,6-4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60;  $p < 0,001$ ).

Ocena wykonana po 15 mies. wykazała IS dłuższy PFS w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem (mediana PFS, mies.): 4,0 vs 1,9; HR=0,50,  $p < 0,001$  (różnica bezwzględna parametru PFS wyniosła ok. 2 mies.).

**Tabela 17. Przeżycie wolne od progresji choroby – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
PFS po 4 miesiącach	302/153	3,8 (3,4; 4,6)	1,9 (1,9; 2,1)	<0,001	0,41 (0,32; 0,53)	<0,001
PFS po 10 miesiącach	302/153	4,0 (3,6; 4,7)	1,9 (1,9; 2,2)	<0,001	0,48 (0,39; 0,60)	<0,001
PFS po 15 miesiącach	302/153	4,0 (bd)	1,9 (bd)	bd	0,50 (bd)	<0,001



Rysunek 1. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru PFS (mediana obserwacji 10 mies.) [San Miguel 2013]

### Przeżycie całkowite (OS)

Ocena wykonana po 4 mies. wykazała IS dłuższy czas OS w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana OS, mies.): 11,9 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 7,8 (95% CI: 6,4; 9,2),  $p < 0,05$ ; HR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,74;  $p < 0,01$ ).

Przeżycie całkowite ocenione po 10 mies. w grupie pomalidomid + deksametazon również było IS dłuższe w porównaniu z grupą deksametazon w monoterapii, odpowiednio (mediana OS, mies.): 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,97;  $p = 0,028$ ). W przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu, mediana OS w grupie deksametazonu zmniejszyłaby się do 5,7 mies. (mediana OS dla pomalidomidu bez zmian), HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,68 – wynik IS, w publikacji nie podano konkretnej wartości p).

W publikacji Morgan 2015, dotyczącej OS z uwzględnieniem korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu, oszacowano średnie OS w okresie życia. W tym celu przeprowadzono ekstrapolację OS przy użyciu modeli parametrycznych: logarytmiczno-normalnego, log-logistycznego, wykładniczego i Weibulla. Według wnioskodawcy najlepsze dopasowanie do skorygowanych danych OS dostarczył model logarytmiczno-normalny, zgodnie z którym prognozowana różnica średniego przeżycia całkowitego w okresie życia chorych wyniosła 14,6 mies. na korzyść pomalidomidu (odpowiednio 28,0 i 13,4 mies. w grupie pomalidomidu i deksametazonu). Przewidywane przeżycie w okresie 3 lat oszacowano na 21% w grupie leczonych pomalidomidem i 8% w grupie leczonych deksametazonem.

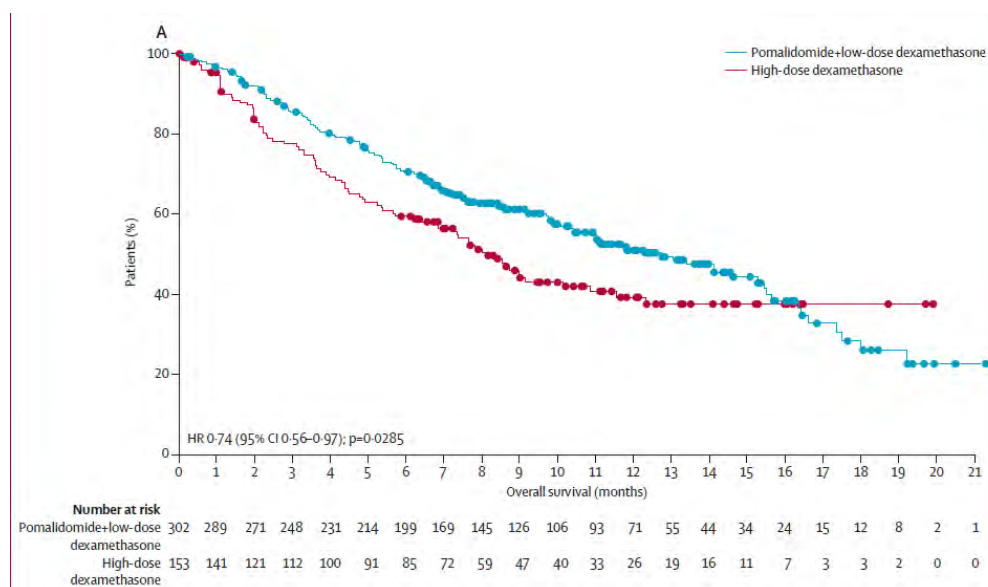
Ocena wykonana po 15 mies. wykazała IS dłuższy czas OS w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą deksametazon w monoterapii (mediana OS, mies.): 13,1 vs 8,1; HR=0,72,  $p = 0,009$ .

Tabela. 18. Przeżycie całkowite – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003

Punkt końcowy	Ni/Nk	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
OS po 4 miesiącach	302/153	11,9 (10,4; 15,5)	7,8 (6,4; 9,2)	<0,05	0,53 (0,37; 0,74)	<0,001
OS po 10 miesiącach	302/153	12,7 (10,4; 15,5)	8,1 (6,9; 10,8)	<0,05	0,74 (0,56; 0,97)	0,0285
OS po 10 miesiącach z uwzględnieniem korekty	302/153	12,7 (bd)	5,7 (bd)	<0,05	0,52 (0,39; 0,68)	<0,05
OS po 15 miesiącach	302/153	13,1 (bd)	8,1 (bd)	bd	0,72 (bd)	0,009

Tabela. 19. Średnie przeżycie całkowite ekstrapolowane w oparciu o modele parametryczne – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003

Model	Leczenie	Średnie OS, miesiące	Różnica OS, miesiące
Logarytmiczno-normalny	Pomalidomid + deksametazon	28,0	14,6
	Deksametazon	13,4	
Log-logistyczny	Pomalidomid + deksametazon	26,7	12,9
	Deksametazon	13,8	
Wykładniczy	Pomalidomid + deksametazon	17,5	8,2
	Deksametazon	9,3	
Weibulla	Pomalidomid + deksametazon	15,5	6,8
	Deksametazon	8,7	



Rysunek 2. Krzywe Kaplan'a-Meier'a dla parametru OS (mediana obserwacji 10 mies.) [San Miguel 2013]

Należy mieć na uwadze, że pacjenci z grupy stosującej deksametazon w monoterapii, w przypadku wystąpienia progresji choroby, mieli możliwość przejścia na terapię pomalidomid + deksametazon. W związku z tym **powyższe krzywe nie odzwierciedlają całkowitego efektu porównywanych terapii.**

### Czas do progresji choroby

Wyniki 10-mies. obserwacji wykazały, że czas do progresji choroby był dłuższy w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem, odpowiednio (mediana TTP, mies.): 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59; p<0,001).

Tabela. 20. Czas do progresji – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003

Punkt końcowy	Ni/Nk	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Deksametazon, miesiące [mediana (95% CI)]	Wartość p	HR (95% CI)	Wartość p
Czas do progresji	302/153	4,7 (4,0; 6,0)	2,1 (1,9; 2,5)	<0,05	0,46 (0,36; 0,59)	<0,001

### Odpowiedź całkowita

Ocena wykonana po 10-mies. obserwacji wykazała, że terapia pomalidomid + deksametazon była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, RR=3,21 (95% CI: 1,93; 5,34), p<0,001, RD=21,65 (95% CI: 14,61; 28,70), p<0,001.

Leczenie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z deksametazonem w monoterapii wiązało się z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie: RR=7,09 (95% CI: 0,94; 53,44), p=0,06, RD=3,98 (95% CI: 1,29; 6,68), p=0,004, oraz częściowej odpowiedzi na leczenie: RR=2,82 (95% CI: 1,65; 4,82), p<0,001, RD=16,68 (9,95; 23,40), p<0,001.

Leczenie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z monoterapią deksametazonem było związane z IS niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby: RR=0,36 (95% CI: 0,23; 0,55), p<0,001, RD=17,19 (95% CI: -24,96; -9,43), p<0,01.

Ocena wykonana po 15-mies. obserwacji wykazała, że ogólna odpowiedź na leczenie występowała IS częściej u chorych leczonych pomalidomid + deksametazon niż u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii (32 vs 11%, p<0,001). Odsetek chorych u których obserwowano mniejszą lub lepszą odpowiedź na leczenie oraz odsetek chorych z brakiem odpowiedzi i progresji choroby były większe w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem.

**Tabela 21. Ocena odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003**

Punkt końcowy	n <sub>i</sub> /N <sub>i</sub> (%)	n <sub>k</sub> /N <sub>k</sub> (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNT (95%CI)
Mediana czasu obserwacji 10 miesięcy							
Ogólna odpowiedź na leczenie	95/302 (31,5)	15/153 (9,8)	<b>3,21 (1,93; 5,34)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>21,65 (14,61; 28,70)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>5 (3; 7)</b>
Kompletna odpowiedź na leczenie	3/302 (1,0)	0/153 (0,0)	3,56 (0,18; 68,44)	0,40	0,99 (-0,51; 2,50)	0,19	-
Bardzo dobra częściowa odpowiedź na leczenie	14/302 (4,6)	1/153 (0,7)	7,09 (0,94; 53,44)	0,06	<b>3,98 (1,29; 6,68)</b>	<b>0,004</b>	<b>25 (15; 78)</b>
Częściowa odpowiedź na leczenie	78/302 (25,8)	14/153 (9,2)	<b>2,82 (1,65; 4,82)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>16,68 (9,95; 23,40)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>6 (4; 10)</b>
Mniejsza odpowiedź na leczenie	23/302 (7,6)	9/153 (5,9)	1,29 (0,61; 2,73)	0,50	1,73 (-3,05; 6,51)	0,48	-
Brak odpowiedzi i progresji	129/302 (42,7)	70/153 (45,8)	0,93 (0,75; 1,16)	0,53	-3,04 (-12,70; 6,63)	0,54	-
Progresja	29/302 (9,6)	41/153 (26,8)	<b>0,36 (0,23; 0,55)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>-17,19 (-24,96; -9,43)</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>6 (4; 11)</b>
Brak oceny	26/302 (8,6)	18/153 (11,8)	0,73 (0,41; 1,29)	0,28	-3,16 (-9,16; 2,85)	0,30	-
Mediana czasu obserwacji 15 miesięcy							
Ogólna odpowiedź na leczenie*	97/302 (32)	17/153 (11)	p<0,001				
Mniejsza lub lepsza odpowiedź na leczenie*	121/302 (40)	23/153 (15)	p=bd				
Brak odpowiedzi i progresji*	245/302 (82)	93/153 (61)	p=bd				

\* liczby chorych oszacowane na podstawie odsetków podanych w publikacji Miguel 2015

### Czas trwania odpowiedzi na leczenie

Mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie w badaniu MM-003 oceniana wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie była dłuższa w grupie pomalidomid + deksametazon w porównaniu z deksametazonem w monoterapii:

- dla mediany czasu obserwacji 10 mies.: wyniosła 7,0 mies (6,0-9,0) w grupie pomalidomid + deksametazonem oraz 6,1 mies. (1,4-8,5) w grupie deksametazon w monoterapii; HR=0,52 (95% CI: 0,25; 1,05), p=0,06;

- dla mediany czasu obserwacji 15 mies.: (San Miguel 2015): wyniosła 7,5 mies. w grupie pomalidomid + deksametazon oraz 5,1 mies. w grupie deksametazon w monoterapii,  $p=0,031$ .

**Tabela. 22. Czas trwania odpowiedzi na leczenie – pomalidomid + deksametazon vs deksametazon – badanie MM-003**

Punkt końcowy	Ni/Nk	Pomalidomid + deksametazon, miesiące [mediana (zakres)]	Deksametazon, miesiące [mediana (zakres)]	HR (95%CI)	Wartość p
Czas trwania odpowiedzi na leczenie po 10 mies.	bd*	7,0 (5,8; 9,0)	6,1 (1,4; 8,5)	0,52 (0,25; 1,05)	0,0631
Czas trwania odpowiedzi na leczenie po 15 mies.	bd*	7,5 (bd)	5,1 (bd)	bd	0,031

\* u chorych z co najmniej częściową odpowiedzią

## Ocena jakości życia

### Zmiana oceny jakości życia w czasie

Wyniki IS na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia. W pozostałych trzech domenach (tj. zdrowie ogólne, ból, objawy choroby) nie obserwowano wyników IS.

### Istotna klinicznie poprawa jakości życia

Istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) większy odsetek chorych osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do grupy deksametazonu w monoterapii obserwowano dla domen: funkcjonowanie fizyczne ( $p<0,0001$ ); funkcjonowanie emocjonalne ( $p<0,0375$ ); zmęczenie ( $p=0,0010$ ).

Trend sugerujący większy odsetek chorych osiągających istotną klinicznie poprawę jakości życia w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem ( $p<0,10$ ) obserwowano dla domen: skutki uboczne ( $p=0,0833$ ); użyteczność zdrowia ( $p=0,0763$ ).

### Najlepsza ocena jakości życia

U chorych leczonych pomalidomidem + deksametazonem obserwowano IS lepszą jakość życia niż u chorych leczonych deksametazonem w monoterapii. W grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem obserwowano większe odsetki chorych uzyskujących poprawę jakości życia oraz mniejsze odsetki chorych z pogorszeniem jakości życia. Różnicę IS obserwowano dla 5 domen kwestionariusza EORTC QLQ-C30 oraz dla użyteczności zdrowia.

Przed progresją choroby obserwowano IS wzrost od wartości początkowej najlepszej jakości życia uzyskanej przez chorych w grupie pomalidomid + deksametazon dla wszystkich analizowanych domen. W przypadku chorych w grupie deksametazonu w monoterapii IS różnicę względem wartości początkowej obserwowano jedynie dla domeny dotyczącej objawów choroby.

Po progresji choroby obserwowano IS gorsze niż przed progresją oceny jakości życia dla każdej z domen w grupie pomalidomid + deksametazon. Podobnie w grupie deksametazonu w monoterapii obserwowano IS gorsze oceny jakości życia po progresji niż przed progresją dla wszystkich domen z wyjątkiem domen dotyczących bólu i użyteczności zdrowia, dla których wyniki dotyczące pogorszenia nie osiągnęły IS.

### Czas do pierwszego znaczącego pogorszenia jakości życia

Mediana czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia była IS większa w grupie chorych leczonych pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem niż w grupie chorych leczonych deksametazonem w monoterapii dla 4 domen: funkcjonowanie fizyczne (113 dni vs 58 dni,  $p=0,002$ ); funkcjonowanie emocjonalne (145 dni vs 64 dni,  $p<0,001$ ); skutki uboczne (89 dni vs 71 dni,  $p=0,026$ ); użyteczność zdrowia (129 dni vs 85 dni,  $p=0,047$ ).

Trend wydłużający medianę czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia ( $p < 0,10$ ) obserwowano dla 3. domen: zmęczenie (57 dni vs 57 dni,  $p = 0,052$ ); ból (92 dni vs 67 dni,  $p = 0,070$ ); objawy choroby (115 dni vs 86 dni,  $p = 0,080$ ).

Dla zmęczenia pomimo takich samych median czasu do pierwszego pogorszenia jakości życia należy zauważyć, że w grupie chorych leczonych pomalidomidem 25,9% chorych pozostawało wolnych od zdarzeń po 180 dniach, podczas gdy w grupie deksametazonu jedynie 12,1%. Obserwowany trend jest prawdziwy w przypadku uwzględnienia jedynie chorych z progresją.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zgon

Liczba zgonów ogółem w trakcie obserwacji MM-003 była porównywalna pomiędzy grupą otrzymujących pomalidomid + deksametazonem i grupą deksametazon w monoterapii, odpowiednio 144 (48%) vs 80 (53%),  $RR = 0,90$  (95% CI: 0,74; 1,09),  $p = 0,28$ ;  $RD = -5,33$  (95% CI: -15,12; 4,45),  $p = 0,29$ . Najczęstszą przyczyną zgonów była progresja szpiczaka mnogiego – 98 (33%) w grupie pomalidomid + deksametazon vs 51 (34%) w grupie deksametazon w monoterapii,  $RR = 0,96$  (95% CI: 0,73; 1,27),  $p = 0,78$ ;  $RD = -1,33$  (95% CI: -10,59; 7,92),  $p = 0,78$ , oraz infekcje, które były częstsze w grupie deksametazonu w monoterapii niż w grupie pomalidomid + deksametazon – 14 (4,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazonem vs 15 (10%) w grupie deksametazon w monoterapii,  $RR = 0,47$  (95% CI: 0,23; 0,94),  $p = 0,03$ ;  $RD = -5,33$  (95% CI: -10,69; 0,03),  $p = 0,05$ . Liczba zgonów związanych z leczeniem była zbliżona w obu grupach i wyniosła 11 (3,7%) w grupie pomalidomid + deksametazonem oraz 7 (4,7%) w grupie deksametazon w monoterapii,  $RR = 0,79$  (95% CI: 0,31; 1,99),  $p = 0,61$ ;  $RD = -1,00$  (95% CI: -4,99; 2,99),  $p = 0,62$ .

**Tabela 23. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Zgony**

Punkt końcowy	ni/Ni (%)	nk/Nk (%)	RR(95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
Zgony łącznie	144/300 (48,0)	80/150 (53,3)	0,90 (0,74; 1,09)	0,28	-5,33 (-15,12; 4,45)	0,29	-
Zgony z powodu progresji szpiczaka mnogiego	98/300 (32,7)	51/150 (34,0)	0,96 (0,73; 1,27)	0,78	-1,33 (-10,59; 7,92)	0,78	-
Zgony z powodu infekcji	14/300 (4,7)	15/150 (10,0)	<b>0,47</b> <b>(0,23; 0,94)</b>	<b>0,03</b>	<b>-5,33</b> <b>(-10,69; 0,03)</b>	<b>0,05</b>	<b>19 (9; 3540)</b>
Zgony związane z leczeniem	11/300 (3,7)	7/150 (4,7)	0,79 (0,31; 1,99)	0,61	-1,00 (-4,99; 2,99)	0,62	-

##### Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane $\geq 3$ . stopnia związane z leczeniem

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5. obserwowano IS częściej w grupie deksametazon w monoterapii w porównaniu z grupą pomalidomid + deksametazon ( $RR = 0,42$  (95% CI: 0,19; 0,92),  $p = 0,03$ ;  $RD = -5,00$  (95% CI: -9,98; -0,02),  $p = 0,05$ ), podczas gdy w grupie pomalidomid + deksametazon obserwowano IS częściej niż w grupie deksametazon w monoterapii: neutropenię stopnia 4. i 3. (odpowiednio  $RR = 3,00$  (95% CI: 1,63; 5,51),  $p < 0,001$ ;  $RD = 14,67$  (95% CI: 8,39; 20,94),  $p < 0,001$  oraz  $RR = 2,96$  (95% CI: 1,70; 5,15),  $p < 0,001$ ;  $RD = 17,00$  (95% CI: 10,31; 23,69),  $p < 0,001$ ), zaparcia stopnia 3. ( $RR = 7,52$  (95% CI: 0,43; 130,88),  $p = 0,17$ ;  $RD = 2,33$  (95% CI: 0,35; 4,32),  $p = 0,02$  oraz leukopenię stopnia 3. ( $RR = 5,00$  (95% CI: 1,18; 21,11),  $p = 0,03$ ;  $RD = 5,33$  (95% CI: 1,97; 8,70),  $p = 0,002$ ) i gorączkę neutropeniczną stopnia 3. ( $RR = 23,58$  (95% CI: 1,44; 385,55),  $p = 0,03$ ;  $RD = 7,67$  (95% CI: 4,50; 10,83),  $p < 0,01$ ). W przypadku pozostałych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych 5., 4. i 3. stopnia ciężkości, w tym trombocytopenii 4. i 3. stopnia oraz leukopenii i gorączki neutropenicznej w stopniu 4., nie obserwowano IS różnic między grupami.

**Tabela 24. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Ciężkie zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane 5. stopnia związane z leczeniem**

Punkt końcowy	ni/Ni (%)	nk/Nk (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
Ciężkie zdarzenia niepożądane							
Ogółem	183/300 (61,0)	80/150 (53,3)	1,14 (0,96; 1,36)	0,13	7,67 (-2,04; 17,37)	0,12	-



Punkt końcowy	ni/Ni (%)	nk/Nk (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	P	NNH (95%CI)
Neuropatia $\geq 3$ . stopnia	4/300 (1,3)	2/150 (1,3)	1,00 (0,19; 5,40)	1,00	0,00 (-2,25; 2,25)	1,00	-
Zdarzenia niepożądane 5. stopnia związane z leczeniem							
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	11/300 (3,7)	13/150 (8,7)	<b>0,42 (0,19; 0,92)</b>	<b>0,03</b>	<b>-5,00 (-9,98; -0,02)</b>	<b>0,05</b>	<b>20 (10; 4877)</b>
Zapalenie płuc	4/300 (1,3)	3/150 (2,0)	0,67 (0,15; 2,94)	0,59	-0,67 (-3,26; 1,92)	0,61	-

Ocena wykonana po 15-mies. obserwacji była zgodna z prezentowaną w publikacji pierwotnej (San Miguel 2013) i wykazała, że w grupie pomalidomid + deksametazon obserwowano IS częściej niż w grupie deksametazon w monoterapii: neutropenię stopnia 3-4 (RR=2,81 (95%CI: 1,94; 4,06),  $p < 0,00001$ ; RD=0,31 (95%CI: 0,23; 0,40),  $p < 0,00001$ ), gorączkę neutropeniczną stopnia 3-4 (RR=28,59 (95%CI: 1,76; 465,17),  $p = 0,02$ ; RD=0,09 (95%CI: 0,06; 0,13)  $p < 0,00001$ ), leukopenię stopnia 3-4 (RR=2,70 (95%CI: 1,06; 6,87),  $p = 0,04$ ; RD=0,06 (95%CI: 0,01; 0,10),  $p = 0,01$ ) oraz zapalenie płuc stopnia 3-4 (RR=1,75 (95%CI: 0,95; 3,22),  $p = 0,07$ ; RD=0,06 (95%CI: 0,001; 0,12),  $p = 0,04$ ). W przypadku pozostałych raportowanych dla 15-mies. obserwacji zdarzeń niepożądanych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

### Przerwanie badania z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem

Raportowana W trakcie 10-mies. obserwacji w badaniu MM-003 liczba zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i będących przyczyną przerwania leczenia była porównywalna pomiędzy grupą pomalidomid + deksametazon i grupą deksametazon w monoterapii: odpowiednio 11 (3,7%) vs 9 (6,0%), RR=0,61 (95% CI: 0,26; 1,44;  $p = 0,26$ ), RD=-2,33 (95% CI: -6,69; 2,02;  $p = 0,29$ ).

**Tabela 25. Analiza bezpieczeństwa, na podstawie wyników San Miguel 2013, badanie MM-003: pomalidomid+deksametazon vs deksametazon. Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania**

Punkt końcowy	ni/Ni (%)	nk/Nk (%)	RR (95%CI)	p	RD (95%CI)	p	NNH (95%CI)
<b>Działania niepożądane związane z leczeniem prowadzące do przerwania badania</b>	11/300 (3,7)	9/150 (6,0)	0,61 (0,26; 1,44)	0,26	-2,33 (-6,69; 2,02)	0,30	-

Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia raportowane w trakcie 15-mies. obserwacji występowały z porównywalną częstością w grupach chorych otrzymujących pomalidomid + deksametazon i chorych otrzymujących deksametazon w monoterapii (RR=0,87 (95%CI: 0,49; 1,57),  $p = 0,65$ ; RD=-0,01 (95%CI: -0,07; 0,05),  $p = 0,66$ ).

### Pozostałe zdarzenia niepożądane i zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem

Leczenie pomalidomidem + deksametazonem było związane z IS wyższym ryzykiem wystąpienia: konieczność podania czynnika stymulującego wzrost kolonii granulocytów, G-CSF (RR=3,42 (95% CI: 2,20; 5,31;  $p < 0,001$ ), RD=30,67 (95% CI: 22,94; 38,40;  $p < 0,001$ )), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (RR=1,28 (95% CI: 1,08; 1,52;  $p = 0,004$ ), RD=15,00 (95% CI: 5,42; 24,58;  $p = 0,002$ )), neutropenia (RR=2,45 (95% CI: 1,76; 3,42;  $p < 0,001$ ), RD=30,00 (95% CI: 21,40; 38,60;  $p < 0,001$ )), kaszel (RR=2,03 (95% CI: 1,20; 3,45;  $p = 0,01$ ), RD=10,33 (95% CI: 3,72; 16,95;  $p = 0,002$ )), infekcje górnych dróg oddechowych (RR=2,00 (95% CI: 1,10; 3,65;  $p = 0,02$ ), RD=8,00 (95% CI: 2,00; 14,00;  $p = 0,01$ )), kurcze mięśni (RR=2,14 (95% CI: 1,14; 4,00;  $p = 0,02$ ), RD=8,33 (95% CI: 2,47; 14,19;  $p = 0,01$ )), leukopenia (RR=2,38 (95% CI: 1,14; 4,96;  $p = 0,02$ ), RD=7,33 (95% CI: 2,13; 12,54;  $p = 0,01$ )), gorączka neutropeniczna (RR=14,50 (95% CI: 1,99; 105,42;  $p = 0,01$ ), RD=9,00 (95% CI: 5,41; 12,59;  $p < 0,001$ )).

Leczenie pomalidomidem + deksametazonem było związane z IS niższym ryzykiem wystąpienia: bezsenność (RR=0,52 (95% CI: 0,33; 0,82;  $p = 0,01$ ), RD=-9,67 (95% CI: -16,94; -2,40;  $p = 0,01$ )) oraz osłabienie mięśni (RR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,59;  $p < 0,001$ ), RD=-9,00 (95% CI: -14,73; -3,27;  $p = 0,002$ )).

Ryzyko wystąpienia pozostałych zdarzeń niepożądanych, w tym trombocytopenii, było porównywalne pomiędzy grupą pomalidomid + deksametazonem a grupą deksametazon w monoterapii.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### Dodatkowa ocena skuteczności pomalidomidu

##### Baz 2016 (POM+DEX+CFS vs POM+DEX)

Badanie Baz 2016 było randomizowanym wielośrodkowym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz dodania cyklofosfamidu do terapii pomalidomidem i deksametazonem.

Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, którzy uprzednio stosowali schematy leczenia w liczbie [mediana (zakres)]:

- 5 (4-12) – grupa A
- 4 (2-12) – grupa B
- 4 (2-9) – grupa C
- 4 (3-8) – grupa D

i byli oporni na leczenie lenalidomidem (progresja choroby podczas leczenia lub w ciągu 60 dni po zakończeniu terapii).

W badaniu analizowano łącznie 90 chorych, spośród których 10 zostało wykluczonych z powodu niespełnienia kryteriów włączenia, 10 zostało włączonych do fazy 1 (grupa A) i otrzymywało pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu oraz cyklofosfamid (300-500 mg/d) w dniach 1, 8, 15 i deksametazon 40 mg/d w dniach 1-4 i 15-18 każdego 28-dniowego cyklu przez pierwsze 4 cykle, a następnie 40 mg/d w dniach 1, 8, 15 i 22.

Pozostali chorzy w ramach fazy 2 badania byli randomizowani do grup:

- grupa B (n=36): pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu;
- grupa C (n=34): pomalidomid 4 mg/d w dniach 1-21 każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu oraz cyklofosfamid 400 mg/d w dniach 1, 8, 15 każdego 28-dniowego cyklu.

W przypadku progresji choroby chorzy z grupy B mogli przejść do grupy D, w której cyklofosfamid 400 mg/d w dniach 1, 8, 15 został dodawany do tolerowanej dawki pomalidomidu i deksametazonu. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu i deksametazon 40 mg/d raz w tygodniu (grupa B). Do grupy B włączono 36 chorych, których mediana wieku wynosiła 64 lata (zakres: 50-78), natomiast mężczyźni stanowili 64%. Oporność na leczenie bortezomibem obserwowano u 78% chorych. Chorych obserwowano do czerwca 2015 roku (brak informacji o medianie czasu obserwacji chorych w publikacji).

Minimalna odpowiedź była zdefiniowana jako zmniejszenie stężenia paraproteiny w surowicy (od 25% do 49%) oraz zmniejszenie stężenia wolnych łańcuchów lekkich w surowicy (od 50 do 89%). Najlepszą odpowiedź uznano za najwyższy poziom odpowiedzi, uzyskanej wramieniu interwencji, która została potwierdzona w trakcie powtórnych pomiarów.

**Tabela 26. Odpowiedź na leczenie**

Odpowiedź na leczenie	Grupa A (N = 10) [N (%)]	Grupa B (N = 36) [N (%)]	Grupa C (N = 34) [N (%)]	Grupa D (N = 17) [N (%)]
Całkowita	1 (10)	1 (3)	1 (3)	
Bardzo dobra częściowa odpowiedź	1 (10)	4 (11)	3 (9)	
Częściowa odpowiedź	3 (30)	9 (25)	18 (53)	1 (6)
Minimalna odpowiedź	2 (20)	8 (22)	5 (15)	4 (23)
Stabilizacja choroby	2 (20)	7 (19)	1 (3)	8 (47)
Progresja choroby	1 (10)	5 (14)	3 (9)	4 (23)

Odpowiedź na leczenie	Grupa A (N = 10) [N (%)]	Grupa B (N = 36) [N (%)]	Grupa C (N = 34) [N (%)]	Grupa D (N = 17) [N (%)]
Brak oceny*		2 (6)	3 (9)	
ORR (≥PR)**		14 (39)	22 (65)	1 (6)

\*Dwóch pacjentów zostało randomizowanych, ale nie otrzymało terapii i zostało wyłączonych z badania jako niepowodzenie terapii (jeden z pacjentów został losowo przydzielony do ramienia B, a drugi do ramienia C). Ponadto 3 pacjentów nie ukończyło cyklu leczenia i nie są uwzględniani w ocenie (niepowodzenie leczenia na podstawie intent to treat).

\*\* Wskaźnik całkowitych odpowiedzi (ang. Overall response rate), odpowiedź częściowa lub lepsza (≥PR)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła: 4,4 mies. (95%CI: 2,3; 5,7) – Grupa B; 9,5 mies. (95%CI: 4,6; 14,0) – Grupa C.

**Tabela 27. PFS (w miesiącach)**

Grupa	N	Zdarzenie	Mediana (95% CI)
<b>B</b>	36	33 (92%)	4,4 (2,3; 5,7)
<b>C</b>	34	29 (85%)	9,5 (4,6; 14,0)

Natomiast mediana przeżycia całkowitego wynosiła: 16,8 mies. (95%CI: 9,3; nie osiągnięto) – Grupa B+D; nie osiągnięto (13,1; nie osiągnięto) – Grupa C.

**Tabela 28. OS (w miesiącach)**

Grupa	N	Zdarzenie	Mediana (95% CI)
<b>B+D</b>	36	21 (58%)	16,8 (9,3; NA)
<b>C</b>	34	19 (56%)	NA (13,1; NA)

#### ERG NICE 2016 (POM+DEX vs BEN + TAL + DEX)

W raporcie ERG NICE 2016 przedstawiono porównanie pośrednie terapii pomalidomid + deksametazon (POM+DEX) vs. bendamustyna + talidomid + deksametazon (BTD), którego dokonał wnioskodawca. Brak badań bezpośrednio porównujących ww. terapii.

W celu korekcji różnic wśród badań włączonych do porównania pośredniego, wnioskodawca zastosował model proporcjonalnego hazardu Coxa. Wpływ terapii POM + DEX vs. BTD na OS i PFS przedstawiono w wariancie podstawowym oraz w trzech analizach wrażliwości. W przypadku analizy podstawowej i analizy wrażliwości 1 przedstawiono skorygowane i nieskorygowane wyniki dla OS i PFS. W analizach wrażliwości 2 i 3 przedstawiono tylko skorygowany HR. Natomiast nie przedstawiono wyników dla porównania ww. terapii w zakresie: innych wskaźników odpowiedzi, działań niepożądanych, HRQL. W każdym z wariantów analizy za podstawę źródła danych służyły odmienne badania. Najważniejsze wyniki z niniejszego porównania przedstawia tabela poniżej.

W analizie podstawowej korekta współzmiennych miała niewielki wpływ na skuteczność POM + DEX w porównaniu z BTD wyrażoną w OS. Niekorygowany HR dla POM + DEX względem BTD wyniósł 0,55 (95%CI: 0,38; 0,81) w porównaniu do 0,58 (95%CI: 0,36; 0,94) w analizie skorygowanej. Mediana OS u pacjentów otrzymujących POM + DEX wyniosła 16,5 miesiąca (95%CI: 12,6; 19,8) w nieskorygowanej analizie i 16,6 miesięcy (95%CI: 12,6; 21,3) w skorygowanej analizie. Z kolei u pacjentów otrzymujących BTD: w nieskorygowanej analizie OS wyniósł 8,1 miesiąca (95%CI: 5,3; 13,5) w porównaniu do 10,5 miesiąca (95%CI: 6,1; 12,4) w skorygowanej analizie.

Korekta współzmiennych miała również niewielki wpływ na wyniki wyrażone w PFS. Niekorygowany HR dla POM + DEX względem BTD wyniósł 0,76 (95% CI 0,56 do 1,05) w porównaniu do 0,79 (0,52 do 1,22) w analizie skorygowanej.

Nieskorygowana mediana PFS w grupie POM + DEX wyniosła 4,2 miesiąca (95%CI: 3,7; 5,8) w porównaniu do 4,7 miesiąca (95% CI 3,7-6,6) w analizie skorygowanej. Odpowiednie wyniki dla pacjentów leczonych BTD wyniosły 3,3 miesiąca (95%CI: 2,5; 5,5) w nieskorygowanej analizie i 3,7 miesięcy (95%CI: 2,8; 5,6) w skorygowanej analizie.

Tabela 29. Podsumowanie dla porównania POM+DEX vs. BTd – OS i PFS

Punkt końcowy	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości 1		Analiza wrażliwości 2		Analiza wrażliwości 3		
	POM+DEX	BTd	POM+DEX	BTd	POM+DEX	BTd	POM+DEX	BTd	
<b>OS</b>									
Włączone badania, N	MM-002, 113	Tarant, 4 Gooding, 17 MUK-one, 57	MM-002, 113 MM-003, 302 MM-010, 682	Tarant, 4 Gooding, 17 MUK-one, 57	MM-003, 290 MM-010, 650	Tarant, 3 MUK-one, 56	MM-003, 290 MM-010, 650	Tarant, 3 MUK-one, 56	
<b>Całkowita N</b>	113	78	1097	78	940	59	940	59	
<b>Mediana OS (mies)</b>	<b>Nieskorygowany</b>	16,5 (12,6; 19,8)	8.1 (5.3, 13.5)	12.6 (11.6, 13.8)	8.1 (5,3;15,5)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	<b>Skorygowany</b>	16.6 (12,6; 21,3)	10,5 (5,8;13,5)	12,7 (11,9;13,9)	8,1 (6,1;12,4)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
<b>HR (95%CI)</b>	<b>Nieskorygowany</b>	0,55 (0,38; 0,81)		0,68 (0,51;0,92)		Bd.		Bd.	
	<b>Skorygowany</b>	0,58 (0,36; 0,94)		0,64 (0,45;0,91)		0,72 (0,47;1,11)		0,82 (0,53;1,27)	
<b>PFS</b>									
Włączone badania, N	MM-002, 113	Gooding, 17 MUK-one, 57	MM-002, 113 MM-003, 302 MM-010, 682	Gooding, 17 MUK-one, 57	MM-003, 290 MM-010, 650	MUK-one, 56	MM-003, 290 MM-010, 650	MUK-one, 56	
<b>Całkowita N</b>	113	74	1097	74	940	56	940	56	
<b>Mediana OS (mies)</b>	<b>Nieskorygowany</b>	4,2 (3,7;5,8)	3,3 (2,5;5,5)	4,3 (3,9;4,7)	3,3 (2,5; 5,5)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
	<b>Skorygowany</b>	4,7 (3,7; 6,6)	3,7 (2,8, 5,6)	4,6 (3,9, 4,8)	2,8 (2,2, 3,8)	Bd.	Bd.	Bd.	Bd.
<b>HR (95%CI)</b>	<b>Nieskorygowany</b>	0,76 (0,56; 1,05)		0,80 (0,62, 1,03)		Bd.		Bd.	
	<b>Skorygowany</b>	0,79 (0,52, 1,22)		0,61 (0,45, 0,84)					

## Wnioski ERG NICE 2016:

POM + DEX wydaje się poprawiać zarówno OS, jak i PFS w porównaniu z BTd. Jednakże istnieje niepewność co do wielkości poprawy w zależności od charakterystyki badanej populacji, oporności na lenalidomid i liczbę wcześniejszych terapii. Brak danych w tym zakresie oznacza, że chociaż stanowią one istotne ograniczenia tych analiz, prawdopodobnie są to najlepsze dostępne dowody, które można uzyskać dla ww. porównania.

## Dodatkowa ocena bezpieczeństwa pomalidomidu

## Leleu 2013

Badanie Leleu 2013 było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Badanie objęło chorych ze szpiczakiem mnogim, wcześniej leczonych lenalidomidem i bortezomibem, u których co najmniej jeden z tych leków był nieskuteczny. Chorych spełniających kryteria włączenia randomizowano do dwóch grup, tj. do grupy otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu oraz do grupy chorych otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu. Wszyscy chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 40 mg/d każdego pierwszego dnia tygodnia. Porównanie bezpieczeństwa pomiędzy dwoma schematami terapii było drugorzędowym punktem końcowym badania. Mediana czasu obserwacji wyniosła 22,8 mies. łącznie dla obu grup, natomiast mediana liczby cykli w grupie chorych otrzymujących pomalidomid w dniach 1-21 wyniosła 8.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano zaburzenia krwi i limfy (74,4% chorych) w tym neutropenię (65,1% chorych), niedokrwistość (37,2% chorych) i trombocytopenię (27,9% chorych) oraz poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (32,6% chorych).

#### Richardson 2014

Badanie Richardson 2014 (MM-002) było randomizowanym, otwartym badaniem klinicznym 1./2. fazy, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo pomalidomidu w monoterapii ze skutecznością i bezpieczeństwem pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Pomalidomid podawano w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Deksametazon podawano w dawce 40 mg raz w tygodniu. Badanie objęło populację chorych z opornym na leczenie lub nawrotowym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib. Do badania włączono 221 chorych, w tym 113 do grupy otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 108 do grupy otrzymujących pomalidomid w monoterapii. Analiza bezpieczeństwa objęła wszystkich randomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (N=119). Mediana czasu leczenia wyniosła 5 miesięcy, mediana liczby cykli wyniosła 5 (zakres 1-38).

Wśród zdarzeń niepożądanych najczęściej obserwowano neutropenię (41% chorych z grupy pomalidomid + deksametazon oraz 48% chorych z grupy pomalidomid w monoterapii) oraz zapalenie płuc  $\geq 3$ . stopnia (22% chorych z grupy pomalidomid + deksametazon oraz 15% chorych z grupy pomalidomid w monoterapii).

**Tabela. 30. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon vs pomalidomid – badanie Richardson 2014**

Zdarzenie niepożądane	Pomalidomid + deksametazon		Pomalidomid	
	N	n (%)	N	n (%)
<b>Zgon</b>	112	10 (8,9)	107	9 (8,4)
Hematologiczne zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia zaobserwowane u $\geq 5\%$ chorych				
<b>Neutropenia</b>	112	46 (41,1)	107	51 (47,7)
<b>Niedokrwistość</b>	112	25 (22,3)	107	26 (24,3)
<b>Trombocytopenia</b>	112	21 (18,8)	107	24 (22,4)
<b>Leukopenia</b>	112	11 (9,8)	107	7 (6,5)
<b>Limfopenia</b>	112	8 (7,1)	107	2 (1,9)
<b>Gorączka neutropeniczna</b>	112	3 (2,7)	107	5 (4,7)

#### Sehgal 2015

Badanie Sehgal 2015 było randomizowanym badaniem klinicznym, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo terapii pomalidomid + deksametazon. Do badania włączono chorych w wieku  $\geq 18$  lat z nawrotowym szpiczakiem mnogim pomimo stosowania  $\geq 2$  wcześniejszych schematów leczenia, w tym terapii lenalidomidem. Do badania włączono 39 chorych, którzy byli randomizowani do dwóch grup, tj. do grupy chorych otrzymujących pomalidomid w dawce 2 mg/d przez wszystkie dni 28-dniowego cyklu (kohorta 1; n=19) oraz do grupy otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu (kohorta 2; n=20). Wszyscy chorzy otrzymywali deksametazon w dawce 40 mg/d każdego pierwszego dnia tygodnia od drugiego cyklu (deksametazon w dawce 20 mg u chorych  $>70$  lat). Wszyscy chorzy otrzymywali wcześniej lenalidomid i bortezomib i byli oporni na leczenie lenalidomidem.

Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 4,8 miesiąca i była zbliżona w obu grupach (4,2 vs 5,1 miesiąca). Mediana liczby cykli wynosiła 4 i 5 miesięcy odpowiednio w kohorcie 1 i 2. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu (kohorta 2). Mediana wieku chorych w kohorcie 2 wynosiła 61 lat, a mężczyźni stanowili 60%.

Zgon w trakcie trwania badania wystąpił u 11 chorych w kohorcie 2. Nie obserwowano zgonów związanych z toksycznością spowodowaną leczeniem. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 5,3 miesiąca, natomiast mediana przeżycia całkowitego – 17,7 miesiąca.

**Tabela. 31. Zdarzenia niepożądane – badanie Sehgal 2015**

ZN, n (%)	Kohorta 2 (n=20)
Ciężkie ZN	11 (55)
Ciężkie ZN związane z leczeniem	8 (40)
ZN stopnia 3-4	18 (90)
ZN stopnia 3-4 związane z leczeniem	18 (90)

**Baz 2016**

Zgon wystąpił u 21 chorych z grupy B. Do analizy bezpieczeństwa włączono 35 chorych z grupy B (1 chory nie otrzymał leku). W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w grupie B w badaniu.

**Tabela. 32. Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 mające co najmniej możliwy związek z zastosowanym leczeniem (występujące u >5% chorych w fazie 2 badania) – badanie Baz 2016, grupa B**

ZN	Grupa B (n=35), n (%)
Anemia	4 (11,4)
Gorączka neutropeniczna	4 (11,4)
Zmęczenie	3 (8,6)
Objawy grypopodobne	-
Infekcje płuc	4 (11,4)
Posocznica	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	-
Limfopenia	4 (11,4)
Neutropenia	11 (31,4)
Trombocytopenia	2 (5,7)
Leukopenia	5 (14,3)
Hiperglikemia	-
Hiponatremia	-
Hipofosfatemia	-
Niedotlenienie	-
Splątanie	-
Zapalenie płuc	-
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	-

**Richardson 2013**

Badanie Richardson 2013 było badaniem klinicznym 1. fazy, którego celem było ustalenie maksymalnej tolerowanej dawki pomalidomidu w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim, leczonych wcześniej lenalidomidem i bortezomibem, którzy nie odpowiedzieli na leczenie co najmniej jednym z tych leków. Do badania włączono 38 chorych, których podzielono na 4 grupy, tj. otrzymujących pomalidomid w dawce 2 mg/d, 3 mg/d, 4 mg/d i 5 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu. Leczenie deksametazonem w dawce 40 mg na tydzień mogli rozpocząć chorzy, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie obserwacji, lub którzy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach terapii pomalidomidem. W niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie wyniki uzyskane w grupie otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d. Mediana liczby pełnych cykli leczenia w grupie otrzymujących pomalidomid w dawce 4 mg/d wyniosła 5,5 (zakres 1-30).

W trakcie obserwacji u wszystkich chorych wystąpiły zdarzenia niepożądane wymagające leczenia. Najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym  $\geq 3$ . stopnia była neutropenia (50% chorych).

**Tabela. 33. Poszerzona analiza bezpieczeństwa – pomalidomid + deksametazon – badanie Richardson 2013.**

Zdarzenia niepożądane	N	n (%)
Zgon	14	2 (14,3)
ZN wymagające leczenia	14	14 (100)
Podanie G-CSF	14	5 (35,7)
ZN prowadzące do zmniejszenia dawki	14	2 (14,3)
Zdarzenia niepożądane 3./4. stopnia		
Neutropenia	14	7 (50,0)
Niedokrwistość	14	2 (14,3)
Trombocytopenia	14	1 (7,1)
Zapalenie płuc	14	2 (14,3)
Męczliwość	14	2 (14,3)
Oslabienie mięśni	14	2 (14,3)
Niewydolność nerek	14	1 (7,1)
Zakrzepica żył głębokich	14	1 (7,1)

Dimopoulos 2016

Badanie Dimopoulos 2016 (MM-010) było otwartym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem. Badanie przeprowadzono w 91 ośrodkach w 19 krajach Europy. Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego w wieku co najmniej 18 lat, opornych na ostatnio stosowane leczenie. Chorzy otrzymywali wcześniej  $\geq 2$  schematy leczenia, w tym  $\geq 2$  cykle lenalidomidu i bortezomibu (w monoterapii lub w skojarzeniu) oraz odpowiednią wcześniejszą terapię alkilującą ( $\geq 4$  cykle lub progresja choroby po  $\geq 2$  cyklach lub terapia alkilująca przy przeszczepie komórek macierzystych). Do badania włączono 682 chorych, których średni wiek wynosił 66 lat (zakres: 37-88). Mężczyźni stanowili 55,9% badanej grupy. Chorzy otrzymywali pomalidomid w dawce 4 mg/d w dniach od 1. do 21. każdego 28-dniowego cyklu oraz deksametazon 40 mg (wiek  $\leq 75$  lat) lub 20 mg (wiek  $>75$  lat) w dniach 1, 8, 15 i 22 każdego 28-dniowego cyklu. Mediana czasu obserwacji chorych wynosiła 16,8 miesiąca, natomiast mediana stosowania leczenia – 4,9 miesiąca.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 4,6 miesiąca (95%CI: 3,9; 4,9), natomiast mediana przeżycia całkowitego 11,9 miesiąca (95%CI: 10,6; 13,4). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi przerwanie leczenia były: neutropenia (5,9%), trombocytopenia (4,3%), zmęczenie (2,5%), zapalenie płuc (2,4%). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi powodującymi zmianę dawkowania były: neutropenia (22,6%), trombocytopenia (11,1%) i zapalenie płuc (10,2%).

Najczęściej raportowanymi hematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: neutropenia (49,7%), anemia (33,0%) i trombocytopenia (24,1%). Gorączkę neutropeniczną raportowano u 5,3% chorych. Najczęściej raportowanymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi stopnia 3-4 były: zapalenie płuc (10,9%) i zmęczenie (5,9%). Żylne powikłania zakrzepowo-zatorowe stopnia 3-4 wystąpiły u 1,6% chorych (niezależnie od stopnia: 3,1% chorych). Neuropatia obwodowa stopnia 3-4 także wystąpiła u 1,6% (niezależnie od stopnia: 17,9% chorych). Poważne zdarzenia niepożądane obserwowano u 425 chorych (62,9%).

Leleu 2015

Badanie Leleu 2015 było otwartym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w populacji chorych ze szpiczakiem mnogim z nieprawidłowościami cytogenetycznymi del(17p) i/lub t(4;14). Do badania włączono chorych z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego, pomimo stosowania  $\geq 1$  wcześniejszego schematu leczenia, którzy przyjęli  $\geq 2$  cykle lenalidomidu. Mediana linii leczenia stosowanych przed włączeniem do badania wynosiła 3 (zakres: 1-10). 92% chorych było wcześniej leczonych  $\geq 2$  schematami leczenia, w tym 100% chorych stosowało lenalidomid i 96% - bortezomib. 86% chorych było opornych na leczenie lenalidomidem, zaś 56% - na leczenie bortezomibem. Mediana okresu obserwacji w badaniu wynosiła 10 miesięcy, natomiast mediana liczby cykli stosowanego leczenia – 4 (zakres: 1-17).

Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 2,96 miesiąca (95%CI: 2,7; 5,0), natomiast mediana przeżycia wolnego od progresji choroby – 2,8 miesiąca (95%CI: 2; 4).

Zgon wystąpił u 26 (52%) chorych. Mediana przeżycia całkowitego wynosiła 12 miesięcy (95%CI: 5; 15). Zdarzenia niepożądane obserwowano u 49 chorych (98%), w tym u 44 chorych (88%) zdarzenia zostały uznane za mające związek z zastosowanym leczeniem. Zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 raportowano u 45 chorych (90%), natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane – u 32 chorych (64%). Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpił u 10 chorych (20%; głównie z powodu wstrząsu septycznego), w tym u wszystkich był związany z progresją choroby, a więc uznano, że był raczej spowodowany chorobą niż zastosowanym leczeniem. Łącznie 12 chorych (24%) przerwało leczenie z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych, natomiast 1 chory przerwał leczenie z powodu wysypki. W badaniu nie obserwowano przypadków pogorszenia neuropatii ani pojawienia się nowego nowotworu. Raportowano tylko 1 przypadek zatoru płucnego.

#### **Okresowe raporty o bezpieczeństwie produktu leczniczego (dokumenty PSUR)**

[Redacted content]



#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono 2 komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu:

1. Nowe, ważne zalecenia - określenie nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem:
  - a. U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem, którzy byli w przeszłości zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV), rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B.
  - b. W niektórych z tych przypadków prowadziło to do ostrej niewydolności wątroby, co powodowało zakończenie leczenia pomalidomidem.
  - c. Przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem należy wykonać badanie w kierunku nosicielstwa wirusa zapalenia wątroby typu B.
  - d. Pacjentów z dodatnim wynikiem zakażenia HBV zaleca się konsultować z lekarzem doświadczonym w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu B.
  - e. Należy zachować zwiększoną ostrożność, jeśli pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem jest stosowany u pacjentów wcześniej zakażonych HBV, w tym u pacjentów HBc dodatnich i HBsAg negatywnych.
  - f. Zakażonych pacjentów należy dokładnie obserwować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia HBV przez cały okres leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem rzadko zgłaszano reaktywację zapalenia wątroby typu B (mniej niż 1 przypadek na 1000 pacjentów), prowadzącą niekiedy do niewydolności wątroby. Działanie to było zazwyczaj obserwowano na początku leczenia pomalidomidem. Większość przypadków zgłoszono w trakcie pierwszego cyklu leczenia.

U pacjentów leczonych pomalidomidem zazwyczaj występowały czynniki ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem, takie jak podeszły wiek, postępująca choroba podstawowa - szpiczak mnogi oraz wcześniejsze leczenie wieloma lekami immunosupresyjnymi. Działanie immunosupresyjne pomalidomidu w skojarzeniu

z deksametazonem może jednak powodować dalsze zwiększenie ryzyka reaktywacji zakażenia wirusem u tych pacjentów.

[http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC\\_PL\\_final.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/pomalidomide%20IMNOVID%20PSUSA-00010127-201508%20DHPC_PL_final.pdf) [dostęp 07.04.2017 r.]

[http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Imnovid\\_Prezes\\_Acc\\_DDL\\_IV\\_2016.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Imnovid_Prezes_Acc_DDL_IV_2016.pdf) [dostęp 07.04.2017 r.]

2. Komunikat dotyczący programu zapobiegania ciąży:

- a. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone. Stwierdzono, że pomalidomid po podaniu w okresie głównej organogenezy, działa teratogennie zarówno u szczurów, jak i u królików. W przypadku stosowania pomalidomidu w okresie ciąży można spodziewać się wystąpienia działania teratogennego pomalidomidu u ludzi.
- b. W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane. Jest ono również przeciwwskazane u kobiet mogących zajść w ciążę, z wyjątkiem tych, które spełniają wszystkie warunki Programu Zapobiegania Ciąży określone dla pomalidomidu.

Szpiczak mnogi występuje głównie u osób w podeszłym wieku. Jednakże kobiety mogące zajść w ciążę także mogą zachorować. Pragniemy zwrócić Państwu uwagę na warunki Programu Zapobiegania Ciąży, które muszą być spełnione przez tę niewielką, szczególną grupę pacjentek.

Wszystkie kobiety mogące zajść w ciążę muszą:

- a. Otrzymywać poradnictwo dotyczące spodziewanego działania teratogennego pomalidomidu na płód i konieczności stosowania skutecznych metod zapobiegania ciąży.
- b. Stosować jedną skuteczną metodę antykoncepcji przez 4 tygodnie przed leczeniem, podczas leczenia, podczas przerw w przyjmowaniu leku i przez 4 tygodnie po zakończeniu leczenia, chyba że pacjentka zobowiąże się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej potwierdzonej co miesiąc.
- c. Wykazywać wynik ujemny testu ciążowego wykonywanego pod nadzorem fachowego personelu medycznego po pierwszych 4 tygodniach przyjmowania środków antykoncepcyjnych przed rozpoczęciem leczenia pomalidomidem, po każdym 4 tygodniach leczenia i po 4 tygodniach od zakończenia leczenia, z wyjątkiem przypadków potwierdzonej sterylizacji przez podwiązanie jajowodów. Ten wymóg przeprowadzania testu ciążowego dotyczy również kobiet mogących zajść w ciążę, które zobowiązały się do bezwzględnej i ciągłej abstynencji seksualnej.

[http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene\\_DDL\\_2014\\_02\\_Pomalidomid.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Celgene_DDL_2014_02_Pomalidomid.pdf) [dostęp 04.07.2017 r.]

### Europejska Agencja Leków

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków znajdują się informacje o zdarzeniach, które zaobserwowano u osób stosujących pomalidomid – patrz tabela poniżej.

Zgodnie z przeciwwskazaniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Europejska Agencja Leków wydała poniższy komunikat.

„Ocena się, że lek pomalidomid może być szkodliwy dla nienarodzonego dziecka oraz powodować ciężkie i zagrażające życiu wady wrodzone. W związku z tym kobietom w ciąży nie wolno przyjmować leku Imnovid. Leku nie wolno stosować u kobiet, które mogą zajść w ciążę, o ile nie podejmą one wszelkich niezbędnych kroków, aby zapobiec ciąży przed rozpoczęciem leczenia, w jego trakcie lub wkrótce po zakończeniu. Ponieważ lek może występować w nasieniu, nie wolno go stosować u mężczyzn, którzy nie są w stanie stosować wymaganych metod antykoncepcji.”

[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002682/WC500147720.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002682/WC500147720.pdf) [dostęp 07.04.2017 r.]

**Tabela. 34. EMA – zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących pomalidomid (dane na listopad 2016)**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	854	10
Zaburzenia serca	490	29
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	4	0
Zaburzenia ucha i błędnika	48	9

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	6	0
Zaburzenia oka	114	7
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	700	30
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 761	85
Zaburzenia wątroby	61	0
Zaburzenia układu immunologicznego	134	17
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	2 089	82
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	464	26
Nieprawidłowe wyniki badań	1 516	65
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	332	14
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	557	22
Choroby nowotworowe	1 163	67
Zaburzenia układu nerwowego	918	29
Problemy związane z produktem	6	0
Zaburzenia psychiczne	206	11
Zaburzenia nerek i układu moczowego	403	21
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18	2
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	799	41
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	537	17
Sytuacje społeczne	9	0
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	8	0
Zaburzenia naczyniowe	529	11

<http://www.adrreports.eu/en/index.html> [dostęp 09.12.2016 r.].

### Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki

Zgodnie z informacjami zawartymi na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) pomalidomid może być przepisany jedynie przez lekarzy uczestniczących w programie REMS, (ang. Risk Evaluation and Mitigation Strategy), co jest związane przede wszystkim z teratogennym działaniem leku.

Wśród powszechnie obserwowanych zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących pomalidomid w badaniach klinicznych były: zmęczenie, astenia, neutropenia, anemia, zaparcia, nudności, biegunka, duszność, zakażenie górnych dróg oddechowych, ból pleców i gorączka. W ramach ostrzeżeń dotyczących stosowania leku uwzględniono działanie teratogenne i zdarzenia zatorowo-zakrzepowe.

W okresie ciąży stosowanie pomalidomidu jest przeciwwskazane, ponieważ można spodziewać się działania teratogenne pomalidomidu. Pomalidomid ma budowę zbliżoną do talidomidu. Talidomid jest substancją czynną o znanym działaniu teratogennym u ludzi, która powoduje ciężkie, zagrażające życiu wady wrodzone.

U pacjentów przyjmujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem wystąpiły żyłne zdarzenia zatorowo-zakrzepowe (głównie zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna) oraz tętnicze zdarzenia zakrzepowe (zawał mięśnia sercowego oraz udar mózgu). Zaleca się profilaktykę przeciwzakrzepową u chorych leczonych pomalidomidem.

Po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano następujące zdarzenia niepożądane: pancytopenia, zespół rozpadu guza, reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka), podwyższona aktywność enzymów wątrobowych, niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne), reaktywacja wirusa zapalenia wątroby typu B, półpasiec, krwawienie z przewodu pokarmowego, rak podstawnkomórkowy i płaskonabłonkowy skóry.

Ponieważ reakcje te są zgłaszane dobrowolnie, w populacji o nieznannej wielkości, nie zawsze jest możliwe wiarygodne oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowego ze stosowaniem leku.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204026s005s006s008lbl.pdf) [dostęp 09.12.2016 r.]

### 4.3. Komentarz Agencji

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego, MM-003 (8 publikacji). Dodatkowo w celu oceny bezpieczeństwa pomalidomidu, przedstawiono wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności.

Stosowanie pomalidomidu jako trzeciej lub dalszej linii leczenia szpiczaka mnogiego w populacji chorych nieskutecznie leczonych bortezomibem i/lub lenalidomidem jest związane z istotnym wydłużeniem przeżycia bez progresji choroby oraz wydłużeniem przeżycia całkowitego. Również czas do progresji choroby był istotnie statystycznie dłuższy w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem. Terapia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem była związana z ponad 3-krotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie w porównaniu z monoterapią deksametazonem, jak również z istotnie statystycznie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania bardzo dobrej częściowej odpowiedzi na leczenie i z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia progresji choroby.

Profil bezpieczeństwa obu leków był porównywalny pod względem raportowania zgonów związanych z leczeniem (3,7% w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 4,7% w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii) i ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie. W grupie deksametazonu w monoterapii raportowano częściej zakażenia i zarażenia pasożytnicze stopnia 5. (zgony), podczas gdy w grupie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem istotnie statystycznie częściej raportowano neutropenię stopnia 4. i 3. Jednocześnie, częstości przerwania terapii z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem były zbliżone w obu grupach i relatywnie niskie.

Profil bezpieczeństwa w badaniach z niższego poziomu wiarygodności był porównywalny z wynikami uzyskanymi w randomizowanym badaniu klinicznym z grupą kontrolną, MM-003 – częstości najczęściej obserwowanych zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia toksyczności były zbliżone.

**Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.**

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid®, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (rrMM), u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.”

##### Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji Imnovid (pomalidomid), stosowanym w dawce 4 mg na dobę od 1. do 21. dnia 28-dniowego cyklu w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 40 mg/tydzień, jest stosowanie deksametazonu w monoterapii w dawce 40 mg w 1.-4., 9.-12 i 17.-20. dniu 28-dniowego cyklu. Dla pacjentów powyżej 75 rż. jednostkowa dawka deksametazonu wynosi 20 mg.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ oraz świadczeniobiorcy).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy użyteczności kosztów (CUA).

##### Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (25 lat przy średnim wieku pacjentów wchodzących do modelu wynoszącym 64 lata).

##### Model

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem dostępnego w Excelu modelu Markowa, dotyczącego leczenia dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim powyżej 18. roku życia, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. W analizie przyjęto długość cyklu wynoszący jeden tydzień.

Model dostosowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych dotyczących zużycia zasobów, kosztów jednostkowych terapii szpiczaka mnogiego, a także kosztów porównywanej strategii terapeutycznej, kolejnych etapów leczenia, leczenia działań niepożądanych oraz opieki końca życia.

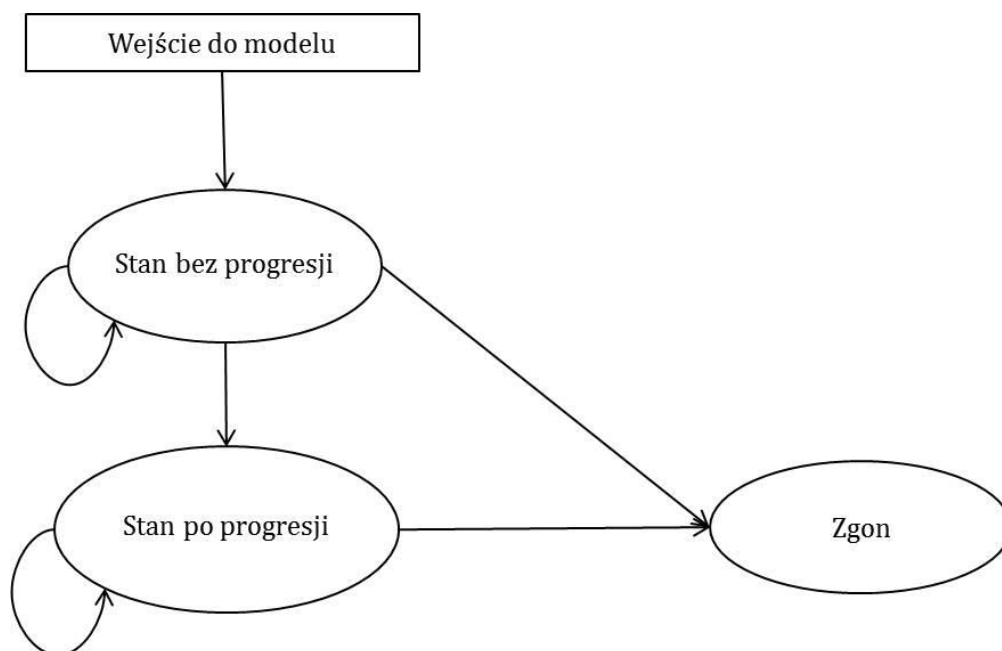
Podstawowe dane wejściowe charakteryzujące kohortę: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby, czas do niepowodzenia terapii, średni wiek pacjentów, stosunek liczby kobiet do mężczyzn, średnia masa ciała pacjenta autorzy modelu zaczerpnęli z badania MM-003, którego wyniki po medianie 10. miesięcy obserwacji zostały przedstawione w publikacji San Miguel 2013. Wnioskodawca na potrzeby analizy dokonał modelowania wyników badania poza jego horyzont czasowy poprzez ekstrapolację krzywych Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu do niepowodzenia terapii. Wyniki modelowania następnie zostały zaimplementowane do modelu. Dodatkowo dla parametru przeżycia całkowitego w modelu uwzględniono korektę o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu.

W modelu wyróżniono 3 stany zdrowia:

- stan przed progresją
- stan po progresji
- zgon

Na podstawie pacjentów w stanie przed progresją można w modelu wyróżnić dwa podstany: pacjenci przed progresją poddawani leczeniu oraz pacjenci przed progresją nie poddawani leczeniu.

Pacjenci włączani do modelu, w stanie przed progresją choroby, rozpoczynają terapię pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem lub terapię deksametazonem w monoterapii. Następnie pacjent kontynuuje dotychczasową terapię lub może u niego wystąpić progresja choroby albo zgon. W stanie progresji pacjenci przerywają dotychczasowe leczenie i są poddawani standardowej opiece medycznej. W modelu zgon może nastąpić w każdym momencie. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 3. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 20]

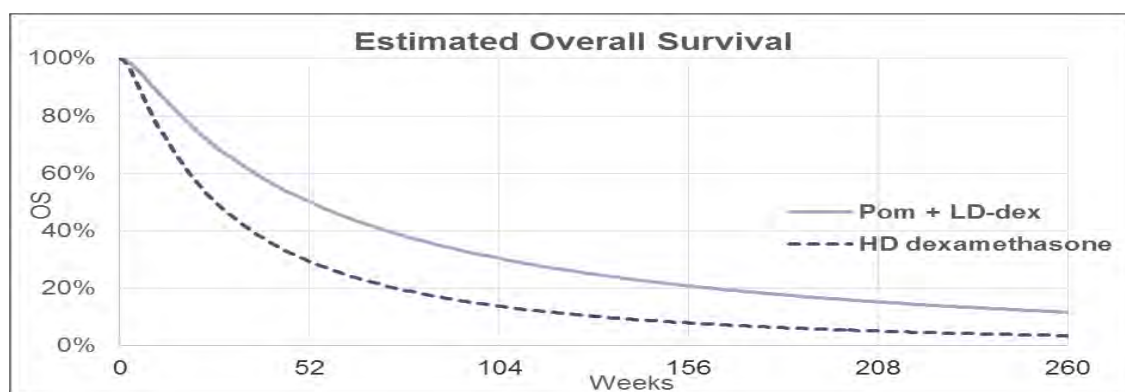
## 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Skuteczność kliniczna

Podstawowe wartości dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz monoterapii deksametazonem zaimplementowane w modelu, tj. przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) i czas do niepowodzenia terapii (TTF), oszacowano na podstawie badania MM-003 po medianie 10-miesięcy obserwacji.

#### Przeżycie całkowite

Do określenia przeżycia całkowitego autorzy analizy uwzględnili efekt przejścia chorych z grupy leczonej deksametazonem w monoterapii, którzy w przypadku wystąpienia progresji choroby, mogli przejść na monoterapię pomalidomidem lub terapię pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem. Posłużono się metodą zaprezentowaną w pracy Latimer 2013 (metoda dwustopniowa Weibulla). Wyniki modyfikacji OS dla ramienia stosującego deksametazon w monoterapii przedstawiono w pracy Morgan 2015. Przy jej pomocy autorzy mieli możliwość wykorzystania danych pacjentów z grupy, u której nie nastąpiła progresja choroby i nie przeszła na monoterapię pomalidomidem oraz dane pacjentów, którzy po progresji choroby rozpoczęli terapię pomalidomidem. Zmodyfikowany parametr OS poddano ekstrapolacji wykorzystując model lognormalny. Dopasowanie do wyników badania w zakresie przeżycia całkowitego autorzy analizy ocenili metodą IBS (ang. Integrated Brier Score). Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie oszacowanie przeżycia całkowitego.



Rysunek 4. Przyjęte w modelu przeżycie całkowite [źródło: AE wnioskodawcy, str. 25]

#### Przeżycie wolne od progresji

Wyniki badania MM-003 pochodzące z 4-miesięcznej obserwacji ekstrapolowano z wykorzystaniem modelu wartości skrajnych. Dopasowanie do wyników badania w zakresie przeżycia wolnego od progresji autorzy analizy ocenili metodą IBS. Natomiast dla wyników badania MM-003, z 10-miesięcznego okresu obserwacji, najbardziej wiarygodne dopasowanie uzyskano przy pomocy modelu loglogistycznego i wartości skrajnych. Autorzy analizy ekonomicznej do modelu zaimplementowali wartości uzyskane przy pomocy modelu wartości skrajnych, aby wyniki uzyskane z różnych czasów obserwacji mogły być porównywalne. Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie oszacowanie przeżycia wolnego od progresji.



Rysunek 5. Przyjęte w modelu przeżycie wolne od progresji [źródło: AE wnioskodawcy, str. 26]

### Czas do niepowodzenia terapii

Parametr ten wyznacza długość terapii, od jej rozpoczęcia do wystąpienia jednego z trzech następujących zdarzeń: progresji choroby, przerwania leczenia lub zgonu. Wyniki uzyskane w badaniu MM-003 autorzy analizy ekstrapolowali za pomocą modelu wartości skrajnych. Na poniższym rysunku przedstawiono przyjęte w analizie oszacowanie czasu do niepowodzenia terapii.



Rysunek 6. Przyjęty w modelu czas do niepowodzenia terapii [źródło: AE wnioskodawcy, str. 27]

### Bezpieczeństwo

W modelu uwzględniono koszty terapii oraz dekrementy wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia toksyczności, które występowały u przynajmniej 2% uczestników badania MM-003. W analizie podstawowej do modelu zaimplementowano średni czas trwania każdego pojedynczego zdarzenia niepożądanego, z 10-miesięcznego okresu obserwacji.

Szczegóły dotyczące danych wejściowych do modelu wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość		Źródło
<b>Populacja</b>				
Średni wiek		64,0 lata		Badania MM-003 Dane z 10-miesięcznego okresu obserwacji
Odsetek mężczyzn		58,9%		
Średnia masa ciała		73,8 kg		
Odsetek chorych z ECOG=0 [%]		32,4		
Odsetek chorych z ECOG=1 [%]		49,8		
Odsetek chorych z ECOG=2/3 [%]		17,8		
1. stadium MM [%]		7,4		
2. stadium MM [%]		29,3		
3. stadium MM [%]		63,3		
Średnia liczba wcześniejszych linii leczenia		5,1		
Średnia liczba krwinek czerwonych [ $10^{12}/L$ ]		3,1		
<b>Skuteczność kliniczna</b>				
Parametr	Pomalidomid/ Deksametazon [mediana miesiące (95% CI)]	Deksametazon [mediana miesiące (95% CI)]	HR (95% CI)	Źródło
Przeżycie całkowite (bez uwzględnieniem korekty o efekt przejścia)	11,9 (10,4; 15,5)	7,8 (6,4; 9,2)	0,53 (0,37; 0,74)	Badania MM-003 Dane z 4-miesięcznego okresu obserwacji
Przeżycie całkowite (bez uwzględnieniem korekty o efekt przejścia)	12,7 (10,4; 15,5)	8,1 (6,9; 10,8)	0,74 (0,56; 0,97)	Badania MM-003 Dane z 10-miesięcznego okresu obserwacji
Przeżycie całkowite (z uwzględnieniem korekty o efekt przejścia)	12,7 (b.d.)	5,7 (b.d.)	0,52 (0,39; 0,68)	
Przeżycie wolne od progresji	4,0 (1,6; 4,7)	1,9 (1,9; 2,2)	0,48 (0,39; 0,60)	



## Uwzględnione koszty

W celu określenia zużycia zasobów i kosztów jednostkowych wnioskodawca posiłkował się opinią eksperta klinicznego. W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty standardowego monitorowania podczas leczenia i po progresji choroby;
- koszty leczenia po progresji choroby tj. najlepsze leczenie paliatywne (BSC);
- koszty przetoczeń;
- koszty opieki końca życia;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności.

### Koszty leków i ich podania

Imnovid (pomalidomid)

Wnioskowane jest finansowanie produktu leczniczego Imnovid w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Cena zbytu netto

odpowiednio z uwzględnieniem mechanizmu RSS i bez uwzględnienia mechanizmu RSS. Pacjent w ramach programu lekowego otrzymuje lek bezpłatnie (całość kosztu pokrywa NFZ).

Przyjęto, iż pomalidomid będzie wydawany w ramach porady ambulatoryjnej. Koszt porady ambulatoryjnej oszacowano na podstawie danych NFZ, koszt w modelu zaimplementowano jako koszt podania pomalidomidu na jeden cykl.

W analizie uwzględniono zaproponowany dla preparatu Imnovid instrument podziału ryzyka. Patrz rozdział „3.1.2.1.Wnioskowany sposób finansowania”.

Deksametazon

Koszt deksametazonu oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych na listopad 2016 r. oraz wartości sprzedaży na podstawie komunikatów DGL. Dawkę deksametazonu zaimplementowaną w modelu stanowi średnia dawka deksametazonu stosowana na cykl w badaniu MM-003. Dane te pochodzą z nieopublikowanych źródeł. Autorzy analizy założyli brak kosztów związanych z podaniem deksametazonu.

### Koszty standardowego monitorowania podczas leczenia i po progresji choroby

Dla pacjentów otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem koszt kwalifikacji do leczenia, podania leku oraz koszt monitorowania terapii oszacowano na podstawie kosztów programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)”. Roczny ryczałt monitorowania w ramach programu lekowego ustalono na podstawie danych NFZ.

W grupie chorych leczonych deksametazonem koszty i zużycie zasobów przed progresją choroby (uwzględniono koszty świadczeń specjalistycznych) określono zgodnie z opinią eksperta klinicznego. Analogicznie ustalono koszty monitorowania terapii dla obydwu terapii po progresji choroby.

### Koszty leczenia po progresji choroby tj. najlepsze leczenie paliatywne (BSC)

Zużycie zasobów stosowanych podczas opieki paliatywnej (koszty leków, koszty procedur medycznych oraz hospitalizacji), którą otrzymują w modelu wszyscy chorzy po progresji choroby, określono na podstawie opinii eksperta klinicznego, danych NFZ oraz dla leków nier refundowanych na podstawie Indeksu Leków Medycyny Praktycznej (MP).

### Koszty przetoczeń

Liczbę przetoczeń krwinek czerwonych i płytek krwi na cykl autorzy analizy oszacowali na podstawie wewnętrznych danych wnioskodawcy z badania MM-003 uwzględniając: liczbę każdego z typu przetoczeń do czasu niepowodzenia terapii, liczby chorych w poszczególnych ramionach badania oraz średni czas do niepowodzenia terapii. Koszt przetoczenia oraz koszt hospitalizacji z nim związany oszacowano na podstawie wyników ankiety eksperckiej i danych NFZ.

Koszty opieki końca życia

Koszty opieki końca życia w modelu są uwzględnione dla ostatnich 8 tygodni życia pacjenta, niezależnie od zastosowanej terapii. Zużycie zasobów medycznych określono na podstawie opinii eksperta, koszty procedur medycznych oszacowano w oparciu o dane NFZ.

Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności

Na podstawie opinii eksperta i danych NFZ autorzy modelu oszacowali koszty hospitalizacji, wizyt u lekarza specjalisty oraz koszty farmakoterapii związanych z leczeniem poszczególnych zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Szczegółowe zestawienie kosztów zaimplementowanych do modelu zamieszczono na str. 32-59 AE wnioskodawcy.

**Tabela 36. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – Koszty**

Parametr	Wartość			Źródło
<b>Koszty leków i ich podania</b>				
Cena zbytu netto z RSS/ bez RSS Imnovid (pomalidomid) [PLN]				Dane wnioskodawcy
Cena hurtowa brutto z RSS/ bez RSS Imnovid (pomalidomid) [PLN]				
Deksametazon koszt za mg [PLN]	p. NFZ	0,99		Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r./ Komunikat DGL styczeń-lipiec 2016, styczeń-sierpień 2015
	p. Wspólna	1,15		
Koszt podania pomalidomidu [PLN/cykl]	23,92			Załącznik nr 1 do Zarządzenia nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r.
Koszt podania deksametazonu [PLN/cykl]	0,00			Założenie wnioskodawcy
<b>Koszty standardowego monitorowania podczas leczenia i po progresji choroby</b>				
Koszt standardowego monitorowania [PLN/cykl]	Przed progresją	Pomalidomid/deksametazon	53,82	Załącznika nr 1 do Zarządzenia nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 08 grudnia 2016 r.
		Deksametazon	15,64	
	Po progresji	17,48		Załącznik 5a do Zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r./ Opinia Eksperta
<b>Koszty leczenia po progresji choroby tj. najlepsze leczenie paliatywne (BSC)</b>				
Koszty leczenia po progresji choroby [PLN/cykl]	p. NFZ	462,48	Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 01 grudnia 2016 r./ Zarządzenie Nr 73/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 czerwca 2016 r./ Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r./ Indeks Leków Medycy Praktycznej (MP)/ Opinia Eksperta	
	p. Wspólna	466,53		
<b>Koszty przetoczeń</b>				
Liczba przetoczeń na cykl	Krwinek czerwonych	Pomalidomid/deksametazon		Dane wewnętrzne Wnioskodawcy z badania MM-003
		Deksametazon		
	Płytek krwi	Pomalidomid/deksametazon		
		Deksametazon		
Koszt przetoczenia	Krwinek czerwonych	786,24		Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 01 grudnia 2016 r./ Katalog świadczeń do sumowania/ Katalog świadczeń odrębnych/ Opinia Eksperta
	Płytek Krwi	700,96		

Parametr	Wartość		Źródło
<b>Koszty opieki końca życia</b>			
Lokalizacja opieki paliatywnej	Szpital		Opinia Eksperta
	Opieka w hospicjum		
	Hospicjum domowe		
Koszt opieki końca życia [PLN]	23 555,13		Zarządzenia Prezesa NFZ/ Opinia Eksperta
<b>Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 3. i 4. stopnia toksyczności</b>			
Zdarzenie niepożądane	p. NFZ [PLN]	p. Wspólna [PLN]	Zarządzenie Nr 62/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2016 r./ Zarządzenie Nr 117/2016/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 01 grudnia 2016 r./ Zarządzenie nr 75/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 lipca 2016 r./ komun kat Departamentu Gospodarki Lekami na sierpień 2016 r./ Obwieszczenie MZ w sprawie leków refundowanych na listopad 2016 r./ Indeks Leków Medycy Praktycznej (MP)/ Opinia Eksperta
Niedokrwistość	416,65	416,65	
Ból kości	57,91	59,14	
Gorączka neutropeniczna	4 832,74	5 336,56	
Ogólne pogorszenie stanu fizycznego	8,75	8,75	
Hiperkalcemia	102,58	102,85	
Hiperglikemia	471,60	471,60	
Leukopenia	384,93	384,93	
Neutropenia	632,63	647,83	
Zapalenie płuc	134,39	195,06	
Niewydolność nerek	166,43	166,44	
Trombocytopenia	196,87	197,02	
Oslabienie	0,00	0,00	

### Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności stanów zdrowia zaimplementowane do modelu uzyskano na podstawie przeprowadzonej regresji analizy wyników kwestionariuszy EQ-5D z września 2012 r. (po 12 tygodniach obserwacji) pochodzących z badania MM-003. W analizie podstawowej model regresji otrzymano metodą stopniowej selekcji.





Wnioskodawca jako czynniki wpływające na ocenę jakości życia związaną ze zdrowiem uwzględnił: najlepszą odpowiedź pacjenta po 12 tygodniach, status progresji choroby, wiek, wiek podniesiony do drugiej potęgi, to czy chory był hospitalizowany podczas oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (połączenie daty oceny HRQL z wystąpieniem jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego), płeć, ocenę wg ECOG wykonaną przed rozpoczęciem badania, stopień zaawansowania choroby oceniony przed rozpoczęciem badania, liczbę wszystkich wcześniejszych terapii przed rozpoczęciem badania, liczbę krwinek czerwonych, miejsce zamieszkania – kontynent.

Współczynnik użyteczności, związany z najlepszą odpowiedzią całkowitą (BORR) dla poniżej 12. cyklu w modelu otrzymano z przeprowadzonej regresji i wynosi -0,095. Natomiast zmiana wartości użyteczności powyżej 12. cyklu jest związana ze średnią ważoną współczynników oceny BORR uzyskanej w stanie przed i po progresji choroby, które otrzymano na podstawie odsetków chorych osiągających poszczególne poziomy odpowiedzi na leczenie.

W celu określenia dekrementu użyteczności związanego z występowaniem działań niepożądanych wnioskodawca oszacował odsetek zdarzeń przypadających na jeden cykl. Uwzględniając prawdopodobieństwo przeżycia i odsetek zdarzeń niepożądanych przypadających na jeden cykl oszacowano spadek wartości użyteczności związany z działaniami niepożądanymi.

Analogicznie postąpiono w celu określenia dekrementu użyteczności związanego z hospitalizacją pacjentów. Wnioskodawca uwzględniając liczbę hospitalizacji i średni czas do niepowodzenia terapii oszacował odsetek hospitalizacji przypadających na jeden cykl. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 37. Dane wejściowe do modelu wnioskodawcy – użyteczności

Zmienna objaśniająca	Współczynnik użyteczności	Zmienna objaśniająca	Współczynnik użyteczności
Stała	0,727	Płeć męska	0,074
Progresja choroby	-0,037	ECOG=1 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 0)	-0,134
BORR stabilna faza choroby (w odniesieniu do odpowiedzi)	-0,095	ECOG=2 lub 3 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 0)	-0,332
BORR* progresja choroby (w odniesieniu do odpowiedzi)	-0,139	MML=1 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 3)	0,030
Wiek (dekady)	Brak współczynnika	MML=2 przed rozpoczęciem badania (w odniesieniu do 3)	0,071
Wiek <sup>2</sup>	Brak współczynnika	Zlogarytmowana liczba wcześniejszych terapii	Brak współczynnika
Hospitalizacja	-0,138	Liczba krwinek czerwonych (10 <sup>12</sup> /L)	0,049
Zdarzenie(a) niepożądane	-0,076	Mieszkaniec Europy <sup>#</sup>	-0,069
Najlepsza odpowiedź całkowita	Pomalidomid/Deksametazon	Deksametazon	Źródło
Odpowiedź na leczenie	25,4%	4,4%	Badanie MM-003, wyniki dla 10-miesięcznego okresu
Stabilna faza choroby	61,8%	64,4%	
Progresja choroby	12,9%	31,1%	
Parametr	Wartość		Źródło
Odsetek zdarzeń niepożądanych przypadających na jeden cykl	pomalidomid/deksametazon		Badanie MM-003, wyniki dla 10-miesięcznego okresu obserwacji/ Obliczenia wnioskodawcy
	deksametazon		
Odsetek hospitalizacji przypadających na jeden cykl	pomalidomid/deksametazon		
	deksametazon		

BORR - najlepsza odpowiedź całkowita (ang. best overall response rate); MML - stopień zaawansowania nowotworu/

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej uwzględniono roczną stopę dyskontową wynoszącą 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 38. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa Wspólna	
	Pomalidomid/ Deksametazon	Deksametazon	Pomalidomid/ Deksametazon	Deksametazon
QALY	1,37	0,67	1,37	0,67
Koszty z RSS [PLN]				
Koszty bez RSS [PLN]				
Wynik inkrementalny [QALY]	0,70		0,70	
Koszt inkrementalny z RSS [PLN]				
Koszt inkrementalny bez RSS [PLN]	238 023		238 250	
ICUR z RSS [PLN/ QALY]				
ICUR bez RSS [PLN/ QALY]	340 180		340 503	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w miejsce deksametazonu stosowanego w monoterapii jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania pomalidomid/deksametazon vs deksametazon wyniósł [redacted] w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz 340 180 PLN/QALY bez uwzględnienia zaproponowanego mechanizmu RSS z perspektywy NFZ. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (130 002 PLN/QALY<sup>1</sup>).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>1</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] oraz [redacted] PLN z uwzględnieniem mechanizmu RSS odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. Cena progowa dla wariantów z uwzględnieniem mechanizmu podziału ryzyka oraz bez jego uwzględnienia jest jednakowa. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przeprowadził dodatkowo oszacowania ceny progowej dla wszystkich wariantów deterministycznej analizy wrażliwości. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 39. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

Scenariusz	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy	
	Imnovid (pomalidomid) 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg opak. 21 kaps. [PLN]	
	p. NFZ z RSS	p. Wspólna z RSS
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]
Wyniki analizy progowej dla scenariuszy deterministycznej analizy wrażliwości		
SA 1	[redacted]	[redacted]
SA 2	[redacted]	[redacted]
SA 3	[redacted]	[redacted]
SA 4	[redacted]	[redacted]
SA 5	[redacted]	[redacted]
SA 6	[redacted]	[redacted]
SA 7A	[redacted]	[redacted]
SA 7B	[redacted]	[redacted]
SA 8A	[redacted]	[redacted]
SA 8B	[redacted]	[redacted]
SA 9A	[redacted]	[redacted]
SA 9B	[redacted]	[redacted]
SA 10	[redacted]	[redacted]
SA 11	[redacted]	[redacted]
SA 11A	[redacted]	[redacted]

<sup>1</sup> 130 002 zł/QALY. Komunikat Prezesa GUS w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012–2014. <http://stat.gov.pl/> [data dostępu: 30.03.2017 r.]

Scenariusz	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy Imnovid (pomalidomid) 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg opak. 21 kaps. [PLN]	
	p. NFZ z RSS	p. Wspólna z RSS
SA 11B		

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad monoterapią deksametazonem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (jedno- lub wielokierunkową) oraz probabilistyczną. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 40. Scenariusze deterministycznej analizy wrażliwości

Scenariusz	Parametr	Wartość parametru w analizie wrażliwości	Wartość parametru w analizie podstawowej
SA 1	Skuteczność i bezpieczeństwo	Wyniki badania MM-003 po 4,2 miesiącach obserwacji (mediana)	Wyniki badania MM-003 po 10-miesięcznej obserwacji (mediana)
SA 2	Skuteczność – rozkłady	OS – loglogistyczny, PFS i TTF - wartości skrajnych	OS – lognormalny, PFS i TTF – wartości skrajnych
SA 3	Długość leczenia	Do momentu progresji choroby	Do momentu niepowodzenia terapii (TTF)
SA 4	Wartość użyteczności stanów zdrowotnych (regresja)	Metodą selekcji do przodu	Metodą stopniowej selekcji
SA 5	Sposób oceny wartości użyteczności stanów zdrowotnych	Ocena wg EORTC-8D	Ocena wg EQ-5D
SA 6	Źródło wartości użyteczności stanów zdrowotnych	Badanie van Agthoven 2004	Regresja wyników uzyskanych podczas badania MM-003
SA 7A	Zmiana wszystkich kosztów poza kosztem jednostkowym zakupu pomalidomidu	Koszty z analizy podstawowej odchyłone o +20%	Badanie ankietowe
SA 7B		Koszty z analizy podstawowej odchyłone o -20%	
SA 8A	Wybiórcza zmiana kosztów leczenia DN	Koszty z analizy podstawowej odchyłone o +20%	Badanie ankietowe - średnia
SA 8B		Koszty z analizy podstawowej odchyłone o -20%	
SA 9A	Horyzont czasowy:	10-letni	Dożywni (25-letni)
SA 9B		20-letni	
SA 10	Stopa dyskontowa dla kosztów i efektów, odpowiednio:	0% i 0%	5% i 3,5%
SA 11	Komparator (zmiana kosztów)	Zestaw różnych schematów terapeutycznych	Deksametazon
SA 11A		Zestaw różnych schematów terapeutycznych – koszty +50%	
SA 11B		Zestaw różnych schematów terapeutycznych – koszty -50%	
Dodatkowo w ramach uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił scenariusz, w którym nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych			

Do największego wzrostu wartości ICUR względem analizy podstawowej prowadzi przyjęcie w modelu 10-letniego horyzontu czasowego (wariant SA 9A), z perspektywy NFZ oszacowany ICUR zwiększa się o 16,12%/16,11% (z RSS/ bez RSS) względem wyników analizy podstawowej, natomiast z perspektywy wspólnej wzrost wartości ICUR wynosi odpowiednio 16,18%/16,17%.

Do największego spadku wartości ICUR względem scenariusza podstawowego prowadzi przyjęcie w modelu wartości skuteczności i bezpieczeństwa dla wyników badania MM-003 po 4,2 miesiącach obserwacji (mediana). Wiąże się to ze spadkiem procentowym wartości ICUR w zakresie od -47,75 do -47,90 w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy.

Wyniki analizy wrażliwości wykazały, że zmiana testowanych przez wnioskodawcę parametrów, nie wpływa na zmianę wniosku dotyczącego użyteczności kosztowej wnioskowanej technologii. Parametry, których zmiana wpływa na co najmniej +/-10% na zmianę wartości ICUR względem wyniku analizy podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wybrane wyniki analizy wrażliwości

Scenariusz analizy wrażliwości	Wartość ICUR [PLN/QALY]		Zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej	
	p. NFZ/p. Wspólna z RSS	p. NFZ/p. Wspólna bez RSS	p. NFZ/p. Wspólna z RSS	p. NFZ/p. Wspólna bez RSS
SA 1		177 248/177 527		-47,90/-47,86
SA 2		379 653/379 993		11,60/11,60
SA 3		377 634/377 938		11,01/10,99
SA 9A		395 222/395 566		16,18/16,17
SA 10		290 793/291 122		-14,52/-14,50
SA 11A		305 870/305 620		-10,09/-10,24

## Wyniki analizy probabilistycznej

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości przypisano rozkłady prawdopodobieństwa wszystkim krytycznym, wg autorów modelu, parametrom niepewnym zidentyfikowanym w ramach AE wnioskodawcy dotyczących skuteczności, kosztów oraz użyteczności. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił w postaci średniej wartości ICUR z 10 000 iteracji. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Wyniki analizy probabilistycznej

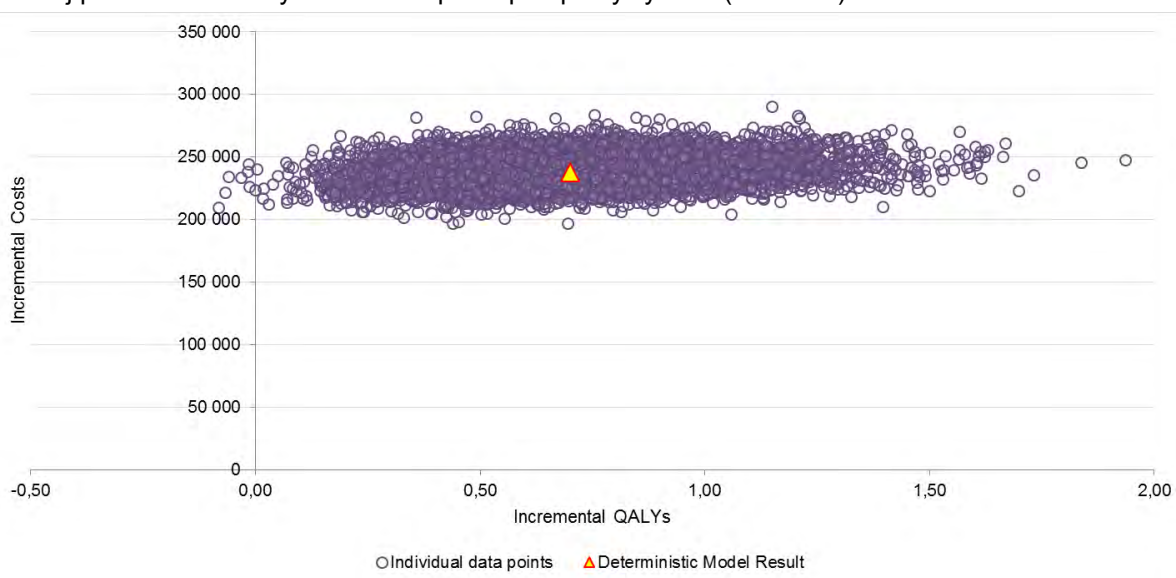
Średnia wartość ICUR [PLN/QALY] uzyskana w analizie probabilistycznej			
p. NFZ z RSS	p. Wspólna z RSS	p. NFZ bez RSS	p. Wspólna bez RSS
		344 611	343 534

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej można stwierdzić, że stosowanie technologii wnioskowanej w miejsce komparatora wiąże się z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych wynoszącym 0,11%.

Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora wynosi 100,00%.

Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo wynosi 0,00%.

Poniżej przedstawiono wykres scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS).



Rysunek 7. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w postaci wykresu scatter plot z perspektywy NFZ (bez RSS) [AE wnioskodawcy, str. 115]

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja wnioskowana nieznacznie różni się od populacji badania MM-003. Program lekowy uwzględnia pacjentów z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Średnia liczba uprzednich terapii pacjentów w badaniu MM-003 wynosiła 5,1. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu u chorych w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu. Patrz porównanie programu lekowego z kryteriami włączenia opisanymi w badaniu MM-003 przedstawione w rozdziale 8 Uwagi do zapisów programu lekowego.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W opinii Agencji wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi jedną z form leczenia we wnioskowanym wskazaniu, lecz nie stanowi formy aktywnego leczenia. Oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do oceny. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, Agencja uważa, że niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej / użyteczności kosztowej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii. Patrz rozdział AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy NFZ i wspólnej (tj. NFZ i świadczeniobiorcy).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	?	Dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem pochodzą z badania MM-003 dla mediany 10-miesięcznego okresu obserwacji. Niektóre wyniki badania MM-003, dotyczące zużytych zasobów, pochodzą z nieopublikowanych źródeł. Ze względu na fakt, iż, zgodnie z autorami analizy, „brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka”, w opinii Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to które zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę, w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd.)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie ekonomicznej przyjęto 25 letni horyzont czasowy, odpowiadający horyzontowi dożywności. Mediana wieku pacjentów włączonych do modelu wynosi 64,0 lata. Dane na temat przeżycia w modelu wnioskodawcy wskazują, że po 25 latach zmarło 99,20% pacjentów w grupie stosującej pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 99,90% w grupie stosującej deksametazon w monoterapii..
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie użyteczności stanów zdrowia w modelu uzyskano na podstawie przeprowadzonej regresji analizy wyników kwestionariuszy EQ-5D z września 2012 r. (po 12 tygodniach obserwacji) pochodzących z badania MM-003.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności finansowania ze środków publicznych preparatu Imnovid (pomalidomid) w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (rrMM), u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania MM-003 wykazującymi istotną statystycznie przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad monoterapią deksametazonem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

#### Niezgodność populacji badania MM-003 z populacją wnioskowaną

Uwagi na temat niezgodności populacji badania MM-003 przytoczono w rozdziale: 4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.

#### Struktura modelu

Struktura modelu w prawidłowy sposób oddaje przebieg modelowanego problemu zdrowotnego oraz jest dostosowana do wnioskowanego programu lekowego

Horyzont czasowy przedstawiony w modelu ocenianym przez NICE w 2017 roku wynosił 15 lat. Krótszy horyzont modelu ogranicza niepewność związaną z modelowaniem wyników uzyskanych na podstawie badania MM-003 i prowadzi do wzrostu wartości ICUR. Wnioskodawca przetestował w ramach analizy wrażliwości 10- i 20-letni horyzont czasowy, doprowadziło to do wzrostu wartości ICUR o odpowiednio od 16,11% do 16,18% i od 2,08% do 2,09% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy. Przyjęcie w modelu 15-letniego horyzontu czasowego prowadzi do wzrostu wartości ICUR w zakresie od 6,24% do 6,26% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy.

#### Uwzględnione działania niepożądane

W modelu uwzględniono koszty terapii oraz dekrementy wartości użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia toksyczności, które występowały u przynajmniej 2% uczestników badania MM-003. W analizie podstawowej do modelu zaimplementowano średni czas trwania każdego pojedynczego zdarzenia niepożądanego, z 10-miesięcznego okresu obserwacji.

Wnioskodawca nie uwzględnił w modelu kosztów i spadków użyteczności związanych z występowaniem zdarzeń niepożądanych 4. (zakażenia i zarażenia pasożytnicze) i 5. (zakażenia i zarażenia pasożytnicze oraz zapalenia płuc) stopnia. W ramach uzupełnień analiz HTA względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił oszacowania wartości ICUR bez uwzględnienia ww. działań niepożądanych, wykazując ich niewielki (2%) wpływ na wyniki analizy podstawowej.

#### Komparator

Patrz uwagi Agencji zawarte w rozdziale AWA „3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

#### Koszty

W ramach szacowania kosztów opieki końca życia przeszacowano je, biorąc pod uwagę całkowitą liczbę osób zmarłych w trakcie cyklu. Natomiast koszt opieki końca życia powinny być uwzględnione wyłącznie dla pacjentów, u których zgon nastąpił po progresji choroby. Biorąc pod uwagę fakt, iż przeszacowane zostały koszty opieki końca życia dla obydwu grup chorych, wpływa to nieznacznie na zmianę wyniku końcowego analizy.

Zaimplementowanie w modelu kosztu podania pomalidomidu na jeden cykl zaniża koszty jego podania. Koszt podania pomalidomidu powinien być naliczony, jako pełny koszt na jeden cykl terapeutyczny, na początku każdego cyklu ze względu na fakt, iż wizyta związana z podaniem pacjentowi leku odbywa się raz przed rozpoczęciem cyklu. Również opakowanie pomalidomidu zawiera 21 kapsułek i standardowo będzie wydawane pacjentowi jednorazowo przed rozpoczęciem cyklu.

W modelu nie uwzględniono kosztów profilaktycznej terapii przeciwzakrzepowej, której byli poddani pacjenci biorący udział w badaniu. Biorąc pod uwagę fakt, iż koszt podania leku i koszty terapii przeciwzakrzepowej są stosunkowo nieznaczne nie wpłynęłyby one istotnie na zmianę wyników analizy podstawowej.

#### Użyteczności

Zaproponowany sposób szacowania użyteczności nie uwzględnia spadku wartości użyteczności wraz z wiekiem pacjenta. Może to prowadzić do zawyżenia wartości użyteczności dla starszych pacjentów w modelu. W celu określenia spadku użyteczności związanej z występowaniem działań niepożądanych model uwzględnia jedynie działania niepożądane ilościowo, nie szacuje dekrementu użyteczności ze względu na rodzaj występujących działań niepożądanych i czasu ich trwania.

Ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o prace Song 2015 i Weisel 2015, dotyczących wyników oceny jakości życia, przeprowadzonych podczas badania MM-003. W publikacjach tych wyniki parametrów jakości życia przedstawiono na wykresach i podsumowano w tekście, wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych wyników dotyczących oceny jakości życia w postaci liczbowej.

W raporcie ERG z 2016 r. zaznacza się, iż autorzy modelu popełnili błąd w sposobie przeliczania ilości hospitalizacji, działań niepożądanych i liczby przetoczeń na jeden cykl, wykorzystując funkcję wykładniczą. Autorzy raportu sugerują, że ww. parametry należy szacować dzieląc ich ilość przypadającą na jeden rok przez 52. Analitycy agencji wprowadzili do modelu prawidłowo oszacowane, wg autorów raportu ERG 2016, wskaźniki zużycia zasobów na jeden cykl. Doprowadziło to do zmniejszenia wartości ICUR w zakresie od 0,11% do 0,13% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy, a więc nie wpływa na zmianę wniosków końcowych analizy.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z działaniami niepożądanymi terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem oraz po stronie wyników zdrowotnych dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

### **5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu**

Podstawowe parametry dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem względem deksametazonu stosowanego w monoterapii otrzymano na podstawie randomizowanego i niezaślepionego (open label) – badania MM-003. Główne wyniki badania dla mediany 10-miesięcznego okresu obserwacji zostały opublikowane w pracy San Miguel 2013. Badania MM-003 zostało zarejestrowane, a wyniki opublikowane na stronie ClinicalTrials.gov (numer identyfikacyjny: NCT01311687). Sponsorem badania była firma Celgene, podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Innovid (pomalidomid).

Ograniczeniem badania MM-003 było jego przeprowadzenie bez zaślepienia próby (badanie otwarte), co oznacza, że subiektywne rezultaty mogą podlegać stronniczości. Również autorzy pracy San Miguel 2013 zaznaczają, iż brak zaślepienia był ograniczeniem badania i podają, iż z ramienia badania stosującego deksametazon w monoterapii, jeszcze przed wystąpieniem progresji choroby, na terapię pomalidomidem przeszło 9 uczestników badania.

W związku z faktem, iż czas wolny od progresji i przeżycie całkowite nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania MM-003 (zjawisko odcięcia – wyniki pochodzą z 10-miesięcznego okresu obserwacji), konieczna była ekstrapolacja uzyskanych wyników zdrowotnych.

Wątpliwości budzi nieopublikowanie wyników skorygowanych o efekt przejścia z późniejszego okresu obserwacji badania MM-003 (w publikacjach Dimopoulos 2015 i San Miguel 2015 przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia całkowitego, gdy mediana czasu obserwacji wynosiła 15,4 miesiąca, lecz bez uwzględnienia korekty o efekt przejścia), ponieważ im dłuższy czas obserwacji, tym niepewność związana z precyzją określenia przeżycia całkowitego jest mniejsza.

#### Modelowanie

Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia, dlaczego posłużono się metodą IBS (Integrated Brier Score), w celu oceny dopasowania wyników modelowania przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji do wyników badania MM-003. Również nie przedstawiono metod jakimi posłużono się przy ocenie wyników modelowania czasu do niepowodzenia terapii (TTF). Przyjęty model wartości skrajnych uzasadniono tym, iż jest on „zgodny z założeniami pierwotnymi autorów modelu”.

Zastosowanie metody IBS do oceny dopasowania wyników modelowania dla czasu do niepowodzenia terapii, spójnym z metodą zastosowaną przy ocenie modelowania przez wnioskodawcę OS i PFS, skutkowałoby przyjęciem w modelu rozkładu lognormalnego dla TTF. Doprowadziłoby to do zwiększenia wartości ICUR w zakresie od 13,61% do 13,72% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

**Tabela 44 Zmiana wartość ICUR na podstawie modelowania parametru TTF metodą IBS**

Przyjęty model TTF na podstawie metody IBS	Wartość ICUR [PLN/QALY] (zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej)	
	p. NFZ/ p. Wspólna z RSS	p. NFZ/ p. Wspólna bez RSS
Lognormalny	(13,63%/ 13,61%)	386 851/ 387 176 (13,72%/ 13,71%)

Przyjęcie w modelu przykładowo skali AIC (Akaike information criterion) do oceny dopasowania wyników modelowania dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do niepowodzenia terapii do wyników badania MM-003 prowadzi do wzrostu wartości ICUR w przedziale od 37,07% do 37,28% w zależności od przyjętego scenariusza i perspektywy. Szczegóły podano w tabeli poniżej.

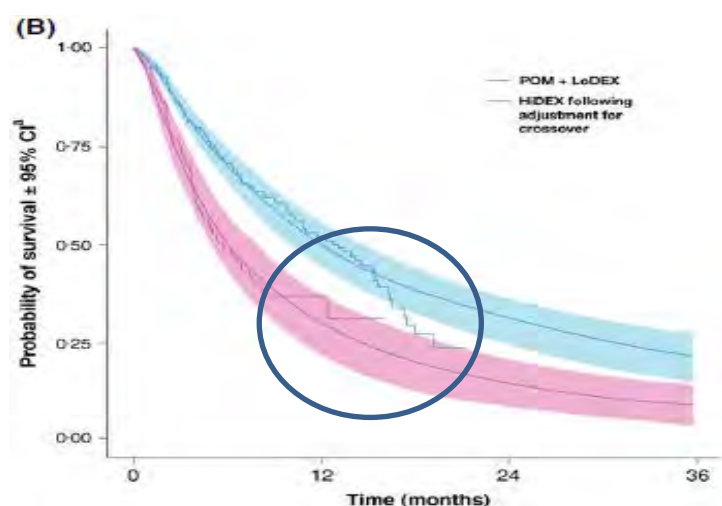
**Tabela 45. Zmiana wartość ICUR na podstawie modelowania parametrów OS, PFS i TTF metodą AIC**

Przyjęty model na podstawie metody AIC			Wartość ICUR [PLN/QALY] (zmiana % wyniku względem wyniku z analizy podstawowej)	
OS	PFS	TTF	p. NFZ/ p. Wspólna z RSS	p. NFZ/ p. Wspólna bez RSS
Loglogistyczny	Lognormalny	Loglogistyczny	(37,11/ 37,07)	467 015/ 467 355 (37,28/ 37,25)

Wnioskodawca nie przedstawił również informacji, czy ocena dopasowania wyników modelowania dla przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji i czasu do niepowodzenia terapii do wyników badania MM-003 odnosi się również do ramienia komparatora.

W analizie ekonomicznej przedłożonej NICE w 2014 roku posłużono się odmiennymi rozkładami użytymi przy modelowaniu wyników. Dla parametru PFS przyjęto rozkład wartości skrajnych. Wariant ten wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości (wariant SA 2) przedstawionej Agencji. Doprowadziło to do wzrostu wartości ICUR w przedziale od 11,56% do 11,60% w zależności od przyjętej perspektywy i scenariusza.

Ocena wizualna modelowania przeżycia całkowitego (rozkład lognormalny), po uwzględnieniu efektu przejścia między ramionami badania MM-003 (rycina poniżej, źródło Morgan 2015) wskazuje, iż OS dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem jest przeszacowany, natomiast OS dla grupy stosującej deksametazon w monoterapii jest niedoszacowany, co najmniej dla okresu od około 12. do 24. miesiąca obserwacji.



**Rysunek 8. Wykres funkcji przeżycia całkowitego Kaplana-Meiera oraz przyjęty w modelu rozkład lognormalny OS po uwzględnieniu efektu przejścia między ramionami badania MM-003 [źródło: Fig 1B Morgan 2015]**

POM+LoDEX – pomalidomid stosowany w skojarzeniu z deksametazonem, HiDEX – deksametazon stosowany w monoterapii. Niebieską linią zaznaczono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych POM+LoDEX, różową linią prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów leczonych HiDEX. Odpowiednio zaznaczono przyjęty rozkład lognormalny wraz z 95%CI.

Przyjęcie w modelu innej metody oceny dopasowania wyników modelowania i związana z tym duża zmiana wartości ICUR ukazuje, jak duży wpływ na wynik analizy ekonomicznej mają przyjęte przez autorów modelu założenia. W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

#### Koszty/ zużycie zasobów

Dane na temat zużycia deksametazonu podczas badania MM-003 dla poszczególnych tygodniowych cykli, liczby przetoczeń czerwonych krwinek i płytek krwi oraz ilości hospitalizacji, którym byli poddani pacjenci podczas badania pochodzą z nieopublikowanych danych wewnętrznych wnioskodawcy.

Dane dotyczące zużycia zasobów w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego pozyskano od jednego eksperta w dziedzinie onkologii. Wyniki uzyskane od wyłącznie jednego eksperta mogą charakteryzować się niepewnością.

Po niepowodzeniu terapii deksametazonem pacjenci w badaniu MM-003 mieli możliwość rozpoczęcia terapii pomalidomidem, co zostało uwzględnione w korekcie o efekt przejście wyników OS. Natomiast znaczna różnica między czasem do wystąpienia progresji choroby oraz ogólnym przeżyciem pacjentów w badaniu MM-003 sugeruje, iż pacjenci po niepowodzeniu terapii pomalidomidem byli poddani leczeniu kolejnymi schematami terapeutycznymi. Raport ERG 2016 również przytacza informację o kolejnych powziętych przez pacjentów terapiach. Wnioskodawca nie przedstawił danych na temat rodzajów przyjmowanych, po niepowodzeniu terapii pomalidomidem, schematach leczenia, długości ich trwania i kosztach z tym związanych. Schematy te miały potencjalnie duży wpływ na całkowite przeżycie pacjentów. Brak uwzględnienia ww. danych prowadzi potencjalnie do zaniżenia kosztów terapii i przeszacowania wyników skuteczności klinicznej. Należy zaznaczyć, iż parametr przeżycia całkowitego ma kluczowy wpływ na wyniki analizy ekonomicznej.

Zgodnie z Obwieszczenie Ministra Zdrowia z 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.17) nastąpiła zmiana podstawy limitu dla deksametazonu w związku z objęciem refundacją preparatu Dexamethasone KRKA tabl. 4, 8 i 20 mg w opak. po 20 szt. (refundowanym we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Również, zgodnie z ChPL<sup>1</sup>, we wskazaniu: „Leczenie objawowego szpiczaka mnogiego”). Przyjmując, iż pacjenci dla wygody, stosowaliby tabletki po 20 mg, koszt deksametazonu uległby obniżeniu do 0,65 PLN/mg oraz 0,72 PLN/mg odpowiednio z perspektywy NFZ i wspólnej. Uwzględnienie w modelu niższych kosztów deksametazonu nie prowadzi do wzrostu wartości ICUR o więcej niż 0,05% w każdej z przyjętych perspektyw i przyjętego scenariusza mechanizmu dzielenia ryzyka, a więc nie wpływa na zmianę wniosku o względem analizy podstawowej.

#### Inne

Uwzględnienie w analizie wrażliwości odmiennych kosztów dla ramienia komparatora (SA 11, SA 11A, SA 11B), przyjmując, że ich skuteczność i bezpieczeństwo odpowiada deksametazonowi w monoterapii, prowadzi

wyłącznie do zwiększenia kosztów komparatora i zmniejszenia wartości ICUR. Wnioskodawca nie przedstawił dowodów na jednakową skuteczność testowanych w ramach analizy wrażliwości schematów leczenia z deksametazonem stosowanym w monoterapii. Warto dodać, iż autorzy raportu ERG 2016 sugerują możliwość traktowania wyników ramienia deksametazonu w przybliżeniu, jako odpowiadające („proxy”) wynikiem dla schematów z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii (wg raportu: schematy z cyklofosfamidem lub melfalanem ± steroid).

W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością.

<sup>1</sup> Charakterystyka produktu leczniczego Dexamethasone Krka, 20 mg, tabletki. <https://pub.rejstrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie> [data dostępu 07/04/2017 r.]

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

Wnioskodawca w analizach nie wskazuje, aby przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadzono walidację zewnętrzną modelu w celu odszukania innych modeli oceniających opłacalność leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem we wnioskowanym wskazaniu. W ocenie Agencji wnioskodawca przeprowadził walidację konwergencji, ponieważ, zgodnie z wytycznymi: „model porównano z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu”. Nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej. Do analizy nie załączono raportu z walidacji wewnętrznej, natomiast przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematyczny odnaleziono 7 publikacji. W tym dwa badania ekonomiczne: wykorzystywany w ramach niniejszego opracowania model decyzyjny przystosowany do warunków szwedzkich [Borg 2016] oraz zestawienie modelowanych kosztów leczenia z wykorzystaniem podstawowych schematów chemioterapii stosowanej w szpiczaku mnogim w Stanach Zjednoczonych [Roy 2015] oraz oceny kosztów finansowania przeprowadzone przez zagraniczne jednostki zajmujące się oceną technologii medycznych: IQWiG 2013, IQWiG 2015, AWMSoG 2014, CADTH 2014 oraz NICE 2014. Warto podkreślić, iż w analizie NICE 2014 zamiast deksametazonu w wysokich dawkach jako komparatory uwzględniono trzy różne schematy leczenia: bortezomib+deksametazon, cyklofosfamidzie+talidomid+deksametazon oraz bendamustyna+talidomid+deksametazon.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W rozdziale 5.3.2. „Ocena danych wejściowych do modelu” – uwagi do przyjętych przez wnioskodawcę metod modelowania, AOTMiT przedstawiła obliczenia wartości ICUR na podstawie alternatywnych metod modelowania.

## 5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej uzasadniono wynikami badania MM-003 wykazującymi istotną statystycznie przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad monoterapią deksametazonem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej. Należy mieć na uwadze, iż pomalidomid jest lekiem o statusie leku sierociego stosowanym w chorobie rzadkiej.

W opinii Agencji wybrany przez wnioskodawcę komparator stanowi jedną z form leczenia we wnioskowanym wskazaniu, lecz nie stanowi formy aktywnego leczenia. Oprócz porównania z deksametazonem (w monoterapii), należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, Agencja uważa, że niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej / użyteczności kosztowej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii.

Ze względu na fakt, iż, zgodnie z autorami analizy, „brak jest jednoznacznego określenia postępowania w tak zaawansowanej postaci szpiczaka”, w opinii Agencji należałoby przeprowadzić szersze wyszukiwanie, niż to

które zostało przeprowadzone przez wnioskodawcę, w celu odszukania danych na temat innych opcji terapeutycznych stosowanych w danym wskazaniu – patrz rozdz. 4.1.2. „Ocena strategii wyszukiwania”.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w miejsce monoterapii deksametazonem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] (340 180) PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł [redacted] (340 503) PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z działaniami niepożądanymi terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem. Natomiast po stronie wyników zdrowotnych dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością – patrz rozdz. 5.3.2. AWA.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet NFZ, finansowania ze środków publicznych leku Imnovid (Pomalidomid) w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji Imnovidu (brak kosztów) oraz stosowanie deksametazonu w monoterapii (lek finansowany w ramach wykazu A1).

W scenariuszu nowym założono refundację Imnovidu (koszty nabycia leków i koszty ich podania, koszty monitorowania leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych). Wszyscy chorzy z populacji docelowej będą leczeni Imnovidem w skojarzeniu z deksametazonem.

##### Warianty analizy

Oprócz analizy podstawowej przedstawiono wyniki analizy ze względu na różne schematy terapeutyczne wymieniane przez ekspertów w leczeniu III i dalszych linii nawrotowego lub opornego szpiczaka mnogiego. Ponadto, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wpływ długości leczenia, koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w ramach badania ankietowego i możliwość stosowania zestawu różnych schematów terapeutycznych oraz ich koszty.

##### Pozostałe kluczowe założenia

Dawkowanie leków przyjęto zgodnie z badaniem MM-003. Zestaw alternatywnych schematów terapeutycznych analizowanych w ramach analizy wrażliwości określono w oparciu o opinie ekspertów w dziedzinie hematologii. Przyjęto średnią arytmetyczną z odsetków chorych leczonych poszczególnymi terapiami wskazanymi przez ankietowanych. Uwzględniono terapie wymienione przez co najmniej 3 ekspertów klinicznych i najczęściej stosowane (>7%). Dane dotyczące dawkowania terapii, w tym dawki w cyklu, długości cyklu, drogi podania, przyjęto w oparciu o rekomendowane schematy terapeutyczne.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy stanowią dorośli chorzy z opornym na leczenie i nawrotowym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno bortezomib, jak i lenalidomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie [redacted] refundacji (scenariusz podstawowy).

Docelową liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia pomalidomidem przyjęto zgodnie z danymi sprzedażowymi z Wielkiej Brytanii (kraju o zbliżonych warunkach refundacji pomalidomidu i lenalidomidu), na podstawie udziału sprzedaży opakowań pomalidomidu w sprzedaży opakowań lenalidomidu we wskazaniu nawrotowy i oporny szpiczak mnogi, po wprowadzeniu refundacji pomalidomidu ([redacted]). W scenariuszu maksymalnym liczebność populacji docelowej przyjęto na poziomie liczebności wszystkich chorych, u których pomalidomid może być zastosowany ([redacted]), natomiast w scenariuszu minimalnym – na poziomie liczby chorych oszacowanych przez ekspertów klinicznych ([redacted]).

### Koszty

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z uwzględnieniem kosztów nabycia leków i kosztów ich podania, kosztów monitorowania leczenia, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych jako głównych kosztów związanych z leczeniem oraz sposobu dawkowania i liczby cykli stosowania terapii.

W analizie nie zostały uwzględnione koszty pośrednie, ze względu na zaawansowane stadium choroby. Założono, że pacjenci z nawrotową i oporną postacią szpiczaka mnogiego leczeni trzecią i dalszymi liniami nie stanowią grupy aktywnej zawodowo. Tym samym spodziewany jest brak wpływu technologii na zmianę produktywności.

**Tabela 46. Zestawienie kosztów jednostkowych**

Parametr	Wartość	Źródło danych
<b>Koszt substancji czynnych</b>		
Pomalidomid	[redacted]	Dane Wnioskodawcy
Deksametazon – NFZ (NFZ+pacjent)	opak. 0,5 mg udział 2%, koszt 8,3 (12,15) PLN, opak. 1 mg udział 98%, koszt 19,79 (22,99) PLN	Obwieszczenie MZ, dane sprzedażowe NFZ
<b>Koszt podania leku u 1 chorego</b>		
Scenariusz istniejący	nie dotyczy	Założenie wnioskodawcy (podanie doustne)
Scenariusz nowy	104 PLN (za 1 opakowanie)	Zarządzenie nr 100/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 września 2016 r., Informator o umowach
<b>Koszt monitorowania u 1 chorego</b>		
Scenariusz istniejący	68,00 PLN/miesiąc	Opinia eksperta klinicznego Załącznik nr 5a do zarządzenia Nr 62/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. - Katalog ambulatoryjnych grup świadczeń specjalistycznych: W11 Świadczenie specjalistyczne 1. typu, W12 Świadczenie specjalistyczne 2. typu i W13 Świadczenie specjalistyczne 3. typu. Informator o umowach
Scenariusz nowy	2 808,00 PLN – ryczałt roczny	Zarządzenie nr 119/2016/DGL Prezesa NFZ z dnia 08 grudnia 2016 r., Informator o umowach
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		
Pomalidomid+deksametazon – NFZ (NFZ+pacjent)	4 615,14 (4 893,21) PLN	Wyniki analizy ekonomicznej
Deksametazon – NFZ (NFZ+pacjent)	1 163,12 (1 180,18) PLN	Wyniki analizy ekonomicznej



## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Scenariusz	I rok	II rok
Analiza podstawowa	■	■
Scenariusz minimalny	■	■
Scenariusz maksymalny	■	■

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: Perspektywa NFZ – analiza z RSS [PLN]

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych	■	■
Scenariusz istniejący - deksametazon, PLN	611 135	928 638
Scenariusz nowy - pomalidomid + deksametazon, PLN	■	■
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■
<b>Wyniki wariantu minimalnego</b>		
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■
<b>Wyniki wariantu maksymalnego</b>		
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■

Łączny koszt stosowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego (scenariusza nowego; koszt zakupu pomalidomidu i leczenia skojarzonego - deksametazonu, koszt podania i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oszacowano na ■ w pierwszym roku analizy ■ w drugim roku analizy. Koszt zakupu pomalidomidu w docelowej populacji chorych wyniesie odpowiednio ■ w pierwszym i drugim roku.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą ■ w pierwszym roku analizy ■ w drugim roku analizy.

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: Perspektywa łączna NFZ i pacjenta – analiza z RSS [PLN]

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych, n	■	■
Scenariusz istniejący - deksametazon, PLN	661 440	1 005 078
Scenariusz nowy - pomalidomid + deksametazon, PLN	■	■
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■
<b>Wyniki wariantu minimalnego</b>		
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■
<b>Wyniki wariantu maksymalnego</b>		
Obciążenia budżetowe, PLN	■	■
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	■	■

Łączny koszt stosowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego (scenariusza nowego; koszt zakupu pomalidomidu i leczenia skojarzonego - deksametazonu, koszt podania i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oszacowano na ■

w pierwszym roku analizy [redacted] w drugim roku analizy. Koszt zakupu pomalidomidu w docelowej populacji chorych wyniesie odpowiednio [redacted] w pierwszym i drugim roku.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w drugim roku analizy.

**Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: Perspektywa NFZ – analiza bez RSS [PLN]**

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych, n	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący - deksametazon, PLN	611 135	928 638
Scenariusz nowy - pomalidomid + deksametazon, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>52 109 965</b>	<b>79 182 720</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki wariantu minimalnego</b>		
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>40 710 910</b>	<b>61 066 365</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki wariantu maksymalnego</b>		
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>124 291 741</b>	<b>132 246 412</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]

Łączny koszt stosowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego (scenariusza nowego; koszt zakupu pomalidomidu i leczenia skojarzonego - deksametazonu, koszt podania i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oszacowano na [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w drugim roku analizy. Koszt zakupu pomalidomidu w docelowej populacji chorych wyniesie odpowiednio [redacted] w pierwszym i drugim roku.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy NFZ związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą 52,11 mln PLN w pierwszym roku analizy i 79,18 mln PLN w drugim roku analizy.

**Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: Perspektywa łączna NFZ i pacjenta – analiza bez RSS [PLN]**

Parametr	I rok	II rok
Liczba chorych, n	[redacted]	[redacted]
Scenariusz istniejący - deksametazon, PLN	661 440	1 005 078
Scenariusz nowy - pomalidomid + deksametazon, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>52 165 117</b>	<b>79 266 525</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki wariantu minimalnego</b>		
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>40 753 998</b>	<b>61 130 996</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]
<b>Wyniki wariantu maksymalnego</b>		
<b>Obciążenia budżetowe, PLN</b>	<b>124 423 288</b>	<b>132 386 378</b>
- koszt refundacji pomalidomidu, PLN	[redacted]	[redacted]

Łączny koszt stosowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego (scenariusza nowego; koszt zakupu pomalidomidu i leczenia skojarzonego - deksametazonu, koszt podania i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego oraz koszt leczenia zdarzeń niepożądanych) oszacowano na [redacted] w pierwszym roku analizy [redacted] w drugim roku analizy. Koszt zakupu pomalidomidu w docelowej populacji chorych wyniesie odpowiednio [redacted] w pierwszym i drugim roku.

Dodatkowe obciążenia budżetowe z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta związane z wprowadzeniem finansowania pomalidomidu w ramach dedykowanego programu lekowego wyniosą 52,17 mln PLN w pierwszym roku analizy i 79,27 mln PLN w drugim roku analizy.

**Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym** wskazują, że objęcie refundacją leku Imnovid spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [redacted] w I roku;
- [redacted] w II roku.

w wariancie bez RSS o:

- 52 109 965zł w I roku;
- 79 182 720 zł w II roku.

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Wnioskodawca założył, że Imnovid będzie stosowany u [redacted], u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Założono, że w scenariuszu nowym pomalidomid będą otrzymywali wszyscy pacjenci którzy otrzymywali wcześniej co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno bortezomib jak i lenalidomid, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, tj. przyjęto, że po nieskuteczności bortezomibu i lenalidomidu wszyscy chorzy z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim będą leczeni pomalidomidem w ramach kolejnej linii leczenia. Założenie to nie bierze pod uwagę możliwości jednoczesnego podania innych schematów opartych na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie czy cyklofosfamidzie – technologie stanowiące komparator do ocenianej, które również mogą być stosowane po nieskuteczności lenalidomidu i bortezomibu. W związku z tym należałoby przeanalizować dodatkowy scenariusz, uwzględniający przejście udziału ww. leków.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Zarówno w analizie klinicznej jak i ekonomicznej wnioskodawcy za technologie alternatywną dla pomalidomidu przyjęto deksametazon. Jednocześnie patrz rozdz. 3.6. AWA – ocena wyboru komparatora wg analityków Agencji
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Wnioskodawca wskazał liczbę osób leczonych pomalidomidem na [redacted]. Przy czym oszacował liczbę pacjentów leczonych lenalidomidem na [redacted]. Z danych NFZ wynika, iż liczba pacjentów leczonych lenalidomidem w 2016 r. wyniosła 1 231, co jest zgodne z oszacowaniami wnioskodawcy. Jednocześnie wg Agencji określenie liczby pacjentów uprzednio leczonych nieskutecznie bortezomibem i lenalidomidem, którzy potencjalnie będą kwalifikowani

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		do terapii pomalidomidem jest trudne do określenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Populacja docelowa uwzględniona w niniejszej analizie jest zgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Bezpłatnie - Lek finansowany w ramach programu lekowego (art. 14 ust 1 pkt 1 ustawy refundacyjnej).
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak uwag. Założono utworzenie odrębnej grupy limitowej dla preparatu Imnovid.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Zgodnie z CHPL, produkt leczniczy Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

Populacja docelowa, uwzględniona w analizie wnioskodawcy odpowiada populacji, w której lek został zarejestrowany (populacja z ChPL).

Wnioskodawca założył przejście przez pomalidomid wszystkich pacjentów leczonych uprzednio co najmniej dwoma schematami leczenia, obejmującymi zarówno lenalidomid i bortezomib. Wnioskodawca przyjął liczbę pacjentów leczonych pomalidomidem na podstawie danych sprzedażowych z Wielkiej Brytanii, na podstawie udziału sprzedaży opakowań pomalidomidu w sprzedaży opakowań lenalidomidu we wskazaniu nawrotowy i oporny szpiczak mnogi, po wprowadzeniu refundacji pomalidomidu.

Populację docelową w przedłożonym wniosku określono jako populację pacjentów, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib. Wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci, u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia.

Zarówno wskazanie do stosowania bortezomibu (na podst ChPL), jak i wskazania do zastosowania lenalidomidu (w ramach aktualnego programu lekowego), sugerują, że pomalidomid będą mogli stosować pacjenci przynajmniej po 3 uprzednich schematach obejmujących zarówno lenalidomid i bortezomib, czyli w 4. i kolejnych liniach leczenia.

Ponadto NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami.

Ponadto patrz ograniczenia przedstawione w rozdz. 6.3. AWA.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W celu oceny wrażliwości wyników analizy w odniesieniu do niepewności kluczowych parametrów i założeń analizy Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą zmianę następujących parametrów:

- długość leczenia,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowane w ramach badania ankietowego,

- możliwość stosowania zestawu różnych schematów terapeutycznych oraz ich koszty.

### 6.3.2.1. Warianty analizy wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ czasu leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem oraz deksametazonem w monoterapii, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, uwzględnienia zestawu różnych schematów terapeutycznych jako komparatora dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem oraz kosztów zestawu różnych schematów terapeutycznych na wyniki końcowe analizy.

#### Warianty analizy podstawowej

Tabela 53. Warianty analizy podstawowej

Wariant	Opis zmodyfikowanych parametrów	Wartość w analizie podstawowej
A	Czas leczenia pomalidomidem+deksametazonem oraz deksametazonem w oparciu o przeżycie wolne od progresji choroby z badania MM-003, m-ce (cykle): - pomalidomid+deksametazon: 4,0 (4,3) - deksametazon: 1,9 (2,1)	<b>W oparciu o czas do progresji z badania MM-003, m-ce (cykle):</b> - pomalidomid+deksametazon: 4,7 (5,1) - deksametazon: 2,1 (2,3)
B	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych +20%: - pomalidomid+deksametazon: 5 694,91 (6 039,09) PLN** - deksametazon: 1 426,82 (1 450,22) PLN**	<b>pomalidomid+deksametazon: 4 745,76 (5 032,57) PLN**</b>
C	Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych -20%: - pomalidomid+deksametazon: 3 796,60 (4 026,06) PLN** - deksametazon: 951,21 (966,81) PLN**	deksametazon: 1 189,02 (1 208,51) PLN**
D	Zestaw różnych schematów terapeutycznych jako komparator dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem	Deksametazon w monoterapii jako komparator dla pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem
D1	Zmiana kosztów zestawu różnych schematów terapeutycznych +50%: 2 021,01 (2 029,01) PLN/tydzień**	1 347,34 (1 352,68) PLN/tydzień**
D2	Zmiana kosztów zestawu różnych schematów terapeutycznych -50%: 673,67 (676,34) PLN/tydzień**	

\*\* perspektywa NFZ (perspektywa łączna NFZ i pacjenta).

Tabela 54. Wyniki analizy wrażliwości

Z RSS		
Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok
<b>Obciążenia budżetowe</b>		
Scenariusz podstawowy		
Różnica (dodatkowe obciążenia budżetowe), PLN		
wariant A		
wariant B		
wariant C		
wariant D		
<b>Perspektywa NFZ i pacjenta</b>		
Scenariusz podstawowy		
Różnica (dodatkowe obciążenia budżetowe), PLN		
wariant A		
wariant B		

wariant C		
wariant D		
<b>Bez RSS</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
	I rok	II rok
Obciążenia budżetowe		
Scenariusz podstawowy	52 109 965	79 182 720
Różnica (dodatkowe obciążenia budżetowe), PLN		
wariant A	-7 646 269	-11 618 745
wariant B	176 743	268 567
wariant C	-176 743	-268 567
wariant D	-2 031 369	-3 086 729
<b>Perspektywa NFZ i pacjenta</b>		
Scenariusz podstawowy	52 165 117	79 266 525
Różnica (dodatkowe obciążenia budżetowe), PLN		
wariant A	-7 646 998	-11 619 853
wariant B	190 107	288 873
wariant C	-190 107	-288 873
wariant D	-1 997 783	-3 035 694

Wartości ujemne oznaczają oszczędności.

We wszystkich wariantach zarówno z RSS jak i bez RSS, z perspektywy NFZ i wspólnej, najniższe dodatkowe obciążenia budżetowe oszacowano dla wariantu A (czas leczenia pomalidomidem+deksametazonem oraz deksametazonem w oparciu o przeżycie wolne od progresji choroby z badania MM-003), natomiast najwyższe dla wariantu B (zwiększenie kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych o 20%).

Ponadto Wnioskodawca przedstawił w ramach wariantu D dwa podwarianty D1 i D2.

**Tabela 55. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu D1 i D2**

<b>Różnica (dodatkowe obciążenia budżetowe), PLN</b>		
<b>Z RSS</b>		
<b>Perspektywa NFZ</b>		
	I rok	II rok
D1		
D2		
<b>Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta</b>		
D1		
D2		
<b>Analiza bez RSS</b>		
<b>Analiza z perspektywy NFZ</b>		
D1	-1 154 094	-1 753 682
D2	1 154 094	1 753 682
<b>Analiza z perspektywy łącznej NFZ i pacjenta</b>		
D1	-1 160 270	-1 763 066
D2	1 160 270	1 763 066

Wartości ujemne oznaczają oszczędności.

W wariancie z RSS (perspektywa NFZ i perspektywa łączna NFZ i pacjenta), zmiana kosztów alternatywnych schematów terapeutycznych o  $\pm 50\%$  powoduje zmianę dodatkowego obciążenia budżetowego w porównaniu do scenariusza podstawowego (D) analizy wrażliwości o 3%. Natomiast w analizie bez RSS (perspektywa NFZ i perspektywa łączna NFZ i pacjenta) o 2%.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Populację docelową, wskazaną w analizę wnioskodawcy są chorzy ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem.

**Wyniki analizy inkrementalnej wnioskodawcy w wariancie najbardziej prawdopodobnym** wskazują, że objęcie refundacją leku pomalidomid spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

[REDACTED]  
[REDACTED]

w wariancie bez RSS o:

- 52 109 965 mln zł w I roku;
- 79 182 720 mln zł w II roku.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wykorzystano możliwość obniżenia limitu finansowania, który wynikać będzie z wprowadzenia na rynek tańszych odpowiedników obecnie stosowanych substancji:

- cetuksymabu (Erbix®; grupa limitowa 1057.0),
- paliwizumabu (Synagis®, grupa limitowa 1073.0),
- rytuksymabu (MabThera®; grupa limitowa 1035.0),
- trastuzumabu (Herceptin®; grupa limitowa 1082.0),
- darbepoetyny alfa (Aranesp®; grupa limitowa 1043.1).

Wybór leków wynika ze zbliżającego się terminu wygaśnięcia praw ochrony patentowej dla tych substancji, w związku z czym oszczędności będą generowane w 2018 i 2019 r

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat (I i II rok BIA).

Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.

Symulację przeprowadzono z uwzględnieniem jedynie kosztów leków, co wynika z braku wpływu proponowanego rozwiązania na inne obszary ochrony zdrowia.

W analizie przyjęto założenie zgodne z art. 13 pkt. 6 Ustawy refundacyjnej, które mówi, że urzędowa cena zbytu pierwszego nowego odpowiednika w grupie limitowej nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Roczne koszty refundacji leków przyjęto zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) za okres ostatnich 12 miesięcy, tj. wrzesień 2015-sierpień 2016.

Wyniki przedstawiono w ujęciu rocznym, które pokazuje proporcjonalne oszczędności (uwolnienie środków) wynikające z redukcji cen leków będących przedmiotem analizy racjonalizacyjnej.

Zgodnie z komunikatem Departamentu Gospodarki Lekami (DGL), określającym wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii w ciągu ostatnich 12 miesięcy, łączne koszty refundacji leków wyniosły 548,00 mln PLN, natomiast szacowane koszty refundacji po redukcji cen wyniosą 411,00 mln PLN.

Szacowana kwota uwolnionych środków wyniesie 137,00 mln PLN rocznie, tj. łącznie 274,00 mln PLN w horyzoncie 2 lat, jest to więc kwota wystarczająca na pokrycie wzrostu maksymalnych oszacowanych kosztów związanych z finansowaniem pomalidomidu w docelowej populacji chorych w kolejnych latach analizy ( ).

**Tabela 56. Roczne koszty refundacji leków oraz prognozowane oszczędności.**

Lek	Redukcja ceny	Kwota refundacji w okresie ostatnich 12 mies., PLN	Kwota refundacji po redukcji cen, PLN	Oszczędności, PLN
<b>cetuksymab</b>	<b>25%</b>	22 231 512	16 673 634	5 557 878
<b>paliwizumab</b>	<b>25%</b>	22 007 674	16 505 755	5 501 918
<b>rytuksymab</b>	<b>25%</b>	213 949 706	160 462 280	53 487 427
<b>trastuzumab</b>	<b>25%</b>	288 649 892	216 487 419	72 162 473
<b>darbepoetyna alfa</b>	<b>25%</b>	1 163 195	872 397	290 799
<b>SUMA</b>		<b>548 001 979</b>	<b>411 001 484</b>	<b>137 000 495</b>



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi do zapisów programu lekowego wg AOTMiT

- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci, u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia – patrz tabela poniżej. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami. Kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003 uwzględniają „(...)Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych”, co sugeruje, że pacjenci oprócz schematów zawierających bortezomib i lenalidomid, uprzednio przyjmowali również schematy oparte o leki alkilujące (np. cyklofosfamid i melfalan). Ponadto w badaniu MM-003 liczba uprzednich terapii w wywiadzie u pacjentów w grupie pomalidomid + deksametazon wyniosła [mediana (zakres)] – [5 (2-14)].

W związku z powyższym w rzeczywistej praktyce klinicznej pomalidomid będzie stosowany przynajmniej po trzech poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, czyli w czwartej i kolejnych liniach leczenia. Ponadto patrz argumenty przytoczone w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego oraz 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy” – dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków.

- Kryterium włączenia do badania MM-003 było stosowanie leków alkilujących („adequate prior alkylator therapy”). W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego brak informacji o uprzednim stosowaniu przez pacjentów leków alkilujących.
- Pacjenci, którzy kwalifikowali się do przeszczepu komórek macierzystych lub byli wcześniej poddani allo-HSCT lub allogenicznemu przeszczepowi szpiki kostnego zostali wykluczeni z badania MM-003. W kryteriach wykluczenia z uzgodnionego programu lekowego brak informacji o ww. metodzie leczenia.
- W zapisach uzgodnionego programu lekowego: „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”, nie podano wartości liczbowych (ew. zakresów) dla poszczególnych parametrów morfologiczno-biochemicznych, zarówno przy kwalifikacji pacjenta do udziału w programie, jak i w sytuacji zakończenia udziału pacjenta w programie. Ponadto w przypadku przekroczenia wartości granicznych, brak informacji o postępowaniu. Brak niniejszych informacji również w ChPL dla leku Imnovid.

Tabela 57. Liczba uprzednich terapii w zapisach: uzgodnionego programu lekowego dla pomalidomidu; refundowanego programu lekowego dla lenalidomidu oraz ChPL dla leku bortezomib

Projekt programu „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”	Obowiązujący program „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” - zapisy dotyczące lenalidomidu	ChPL bortezomib
Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, <b>u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib</b> , i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.	Kryteria kwalifikacji do leczenia lenalidomidem: Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których spełniony jest co najmniej jeden z warunków: 1) <b>stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia; (...)</b>	Bortezom b jest wskazany w monoterapii lub w skojarzeniu z pegylowaną liposomalną doksorubicyną lub deksametazonem u dorosłych pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego, <b>którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia</b> oraz u których zastosowano już przeszczepienie hematopoetycznych komórek macierzystych lub osób, które nie kwalifikują się do niego.

Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów i i przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów**Tabela 58. Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów i i przedstawiciela stowarzyszenia pacjentów**

Ekspert	Treść uwagi
[REDACTED]	„Program jest dobry tylko znaki wielkości są wg mnie źle ustawione: winno być $\geq 1 \times 10^9/l$ dla neutrofilii i $\geq 50 \times 10^9/l$ dla płytek krwi”.
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	Program właściwie wskazujący na potencjalnych chorych (kryteria włączenia i wyłączenia bez uwag) Właściwie dobrane kryteria morfologiczno-biochemiczne w ocenie efektywności terapii
[REDACTED]	„Terapia ze wskazania powinna być dostępna również w II linii, po nieudanym (szybkim odstąpieniu) leczeniem bortezom bema, ze względu na działania niepożądane.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Imnovid (pomalidomid), w ramach programu lekowego: „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>, <https://www.gov.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au/>/[www.pbs.gov.au](http://www.pbs.gov.au)
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.tlv.se/beslut/sok-i-databasen>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29 i 30 marca 2017 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Imnovid/pomalidomid. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji w tym 5 pozytywnych, 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 2 negatywne.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na większą skuteczność pomalidomidu w stosunku do stosowania deksametazonu w wysokich dawkach oraz ograniczoną możliwość zastosowania opcji terapeutycznych u pacjenta na tym etapie choroby.

Z kolei w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem, warunkiem do finansowania pomalidomidu w przedmiotowej populacji jest obniżka ceny leku (NICE 2017) oraz poprawa opłacalności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu i wątpliwości odnośnie wnioskowania nt. opłacalności leku w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (CADATH 2014). Ponadto NICE w rekomendacji z 2017 roku przytoczył opinie ekspertów klinicznych, wskazujące, że deksametazon w wysokich dawkach w monoterapii (komparator dla pomalidomidu w badaniu MM-003) nie stanowi opcję aktywnego leczenia w Anglii. NICE jako komparatory dla pomalidomidu przyjął m.in. bendamustynę z talidomidem i deksametazonem oraz konwencjonalną chemioterapię.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim oraz wysoką cenę leku.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 59. Rekomendacje refundacyjne dla leku Imnovid (pomalidomid)**

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
NICE (Anglia i Walia) 2017	Pozytywna z ograniczeniem	Zaleca się stosowanie pomalidomidu, w skojarzeniu z niską dawką deksametazonu w leczeniu szpiczaka mnogiego u dorosłych chorych w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, wyłącznie, gdy firma zaoferuje rabat na pomalidomid do stosowania w uzgodnionym programie lekowym. Komitet stwierdził, że właściwe pozycjonowanie pomalidomidu, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami jest jego stosowanie po trzecim lub późniejszym nawrocie choroby (tzn. po 3 poprzednich schematach, w tym zarówno z udziałem lenalidomidu, jak i bortezomibu) i to położenie będzie przedmiotem jego rozważań. Komitet uznał, że pośrednie porównania były związane ze znaczną niepewnością, ale uznała, że firma przedstawiła najlepsze dostępne dowody. Najbardziej prawdopodobny ICER dla pomalidomidu stosowanego z niską dawką deksametazonu w porównaniu z konwencjonalną chemioterapią i bendamustyną z talidomidem i deksametazonem był poniżej 50 000 £/QALY, a komitet stwierdził, że pomalidomid spełnia kryteria leczenia paliatywnego „the end-of-life criteria”

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
		w porównaniu z bendamustyną i konwencjonalną chemioterapią.
<b>IQWiG (Niemcy) 2016</b>	<b>Negatywna</b>	Zgodnie z dokumentem IQWiG dodatkowa korzyść leku sierocego potwierdzona jest przez jego rejestrację <a href="https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf</a> . W dokumencie IQWiG-Berichte – Nr. 351 Pomalidomid –Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V z 2016 roku nie wykazano dodatkowej korzyści terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, ze względu na brak przedstawienia odpowiednich dowodów <a href="https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf">https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf</a> ; <a href="https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pomalidomide-in-multiple-myeloma-no-hints-of-added-benefit.7123.html">https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pomalidomide-in-multiple-myeloma-no-hints-of-added-benefit.7123.html</a> .
<b>PBAC (Australia) 2016</b>	<b>Pozytywna</b>	Na podstawie opinii z listopada 2014 r. PBAC rekomenduje umieszczenie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy wcześniej nieskutecznie leczeni lenalidomidem i bortezomibem. Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako progresja choroby podczas leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu. W marcu 2016 r. kryteria kwalifikacji chorych do leczenia pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem zmodyfikowano na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• niepowodzenie leczenia lenalidomidem (progresja choroby);</li> <li>i</li> <li>• niepowodzenie leczenia bortezomibem (brak osiągnięcia co najmniej częściowej odpowiedzi na leczenie lub progresja choroby);</li> </ul> lub <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężka nietolerancja lub toksyczność bortezomibu niereagująca na klinicznie odpowiednie dostosowanie dawki.</li> </ul>
<b>PHARMAC (Nowa Zelandia) 2016</b>	<b>Pozytywna</b>	Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC) rekomenduje zastosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu pacjentów z nawracającym i opornym szpiczakiem mnogim, którzy otrzymali co najmniej dwa schematy leczenia z udziałem lenalidomidu i bortezomibu oraz wykazali postęp choroby po ostatniej terapii. W rekomendacji PTAC powoływał się na wyniki badań klinicznych wskazujących na skuteczność pomalidomidu oraz przytoczył wyniki badań in vitro, które wskazują na wyższą aktywność anty-TNF pomalidomidu w stosunku do talidomidu lenalidomidu.
<b>AWMSG (Walia) 2015</b>	<b>Pozytywna</b>	Na podstawie opinii z lipca 2015 r. AWMSG rekomenduje stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w ramach NHS Wales w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590</a> .
<b>NCPE (Irlandia) 2015</b>	<b>Negatywna</b>	NCPE w rekomendacji z 2015 roku wskazał, że pomalidomid (Imnovid) przy obecnej cenie nie jest zalecany w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Na stronie NCPE widnieje informacja, że Ireland's Health Services zatwierdził finansowanie pomalidomidu po negocjacjach cenowych.
<b>CADTH (Kanada) 2014</b>	<b>Pozytywna z ograniczeniem</b>	Na podstawie opinii z dnia 31 lipca 2014 r. Canadian Oncology Drug Review (pCORD) rekomenduje umieszczenie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem na liście leków refundowanych w leczeniu chorych z nawrotowym i/lub opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby, <u>pod warunkiem poprawy opłacalności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu.</u> Pomalidomid powinien stanowić także opcję terapeutyczną u chorych z przeciwwskazaniem do leczenia bortezomibem lub z jego nietolerancją, jednak jedynie w przypadku niepowodzenia terapii lenalidomidem. Pozytywna rekomendacja wynika z zadawalającej, dodatkowej korzyści zdrowotnej uzyskiwanej po podaniu pomalidomidu w przedmiotowym wskazaniu. <u>Jednak przy zaproponowanej cenie oraz biorąc pod uwagę wytyczne Economic Guidance Panel's, dotyczące metodologii szacowania ICER, pomalidomid nie mógłby być uważany za opłacalny w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą.</u>

Organizacja, rok	Decyzja	Treść i uzasadnienie
<p><b>HAS</b> <b>(Francja) 2014</b></p>	<p><b>Pozytywna</b></p>	<p>HAS wydało pozytywną rekomendację odnośnie włączenia pomalidomidu (Imnovid, kapsułki 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg) na listę leków szpitalnych w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezom b, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>W przypadku pacjentów z oporną postacią szpiczaka, intensywnie uprzednio leczonych, w tym bortezomibem i lenalidomidem, możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne są ograniczone, a pacjenci są zwykle w sytuacji terapeutycznego impasu. W tym kontekście Innovid staje się terapią ratunkową.</p>
<p><b>SMC</b> <b>(Szkocja) 2014</b></p>	<p><b>Pozytywna</b></p>	<p>Pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem został zaakceptowany do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezom b, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.</p> <p>Stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem związane było z istotnym wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do stosowania deksametazonu w wysokich dawkach u chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 60. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Imnovid 1 mg, 2 mg

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	bez ograniczeń	nie
Belgia	100%	bez ograniczeń	tak
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	100%	bez ograniczeń	tak
Dania	100%	bez ograniczeń	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Francja	100%	bez ograniczeń	tak
Grecja	100%	bez ograniczeń	nie
Hiszpania	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Holandia	100%	bez ograniczeń	tak
Irlandia	100%	bez ograniczeń	tak
Islandia	100%	bez ograniczeń	nie
Liechtenstein	Pacjenci są leczeni w Szwajcarii	nie dotyczy	nie
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Luksemburg	100%	bez ograniczeń	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	100%	bez ograniczeń	nie
Norwegia	100%	bez ograniczeń	nie
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowenia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Szwajcaria	100%	bez ograniczeń	nie
Szwecja	100%	bez ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	100%	bez ograniczeń	tak
Włochy	100%	bez ograniczeń	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imnovid 1mg i 2 mg jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 7 rozpatrywanych krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA. Imnovid 3 mg, 4 mg**


Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	bez ograniczeń	nie
Belgia	100%	bez ograniczeń	tak
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Chorwacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Czechy	100%	bez ograniczeń	tak
Dania	100%	bez ograniczeń	nie
Estonia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Francja	100%	bez ograniczeń	tak
Grecja	100%	bez ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	bez ograniczeń	tak
Holandia	100%	bez ograniczeń	tak
Irlandia	100%	bez ograniczeń	tak
Islandia	100%	bez ograniczeń	nie
Liechtenstein	Pacjenci są leczeni w Szwajcarii	nie dotyczy	nie
Litwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Luksemburg	100%	bez ograniczeń	nie
Łotwa	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Niemcy	100%	bez ograniczeń	nie
Norwegia	100%	bez ograniczeń	nie
Portugalia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Rumunia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowacja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Słowenia	100%	w ramach zarejestrowanego wskazania z dopiskiem "dla pacjentów, u których planowane jest wykonanie procedury przeszczepu allogenicznego"	tak
Szwajcaria	100%	bez ograniczeń	nie
Szwecja	100%	bez ograniczeń	nie
Węgry	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Wielka Brytania	100%	bez ograniczeń	tak
Włochy	100%	bez ograniczeń	tak

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Imnovid 3 mg i 4 mg jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Na Słowenii finansowanie leku Imnovid 3 mg i 4 mg jest ograniczone do zarejestrowanego wskazania z dopiskiem "dla pacjentów, u których planowane jest wykonanie procedury przeszczepu allogenicznego". W 9 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów


### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 62. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	Dotyczy nowotworu, jest droga i jedynie skuteczna jak dotychczas w nawrocie i oporności choroby.	W krajach cywilizowanych jest finansowana ze środków publicznych, a takowym krajem jesteśmy	Jak wspominałem w punkcie 1a leczenie pomalidomidem w nawrocie i oporności choroby jest najbardziej skuteczne wg badań klinicznych
<b>Dr hab. n. med. Marek Hus</b> <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie hematologii</b>	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych	-	Lek powinien znaleźć się w programie terapeutycznym dla chorych (po 2-3 liniach oraz auto SCT) w dobrym stanie zdrowia ECOG 1-2 w nawrocie szpiczaka

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 63. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bardzo wysoka skuteczność terapii we wskazaniu</li> <li>Terapia bardzo bezpieczna dla pacjentów ze wskazaniem, zachowując zalecenia z „Charakterystyki produktu leczniczego” wydanej przez EMA</li> <li>Leczenie proste, wygodne (tabletki w domu), bez hospitalizacji i jej kosztów, nie powodujące stersu u chorego</li> <li>W każdym przypadku ze wskazania może to być jedyna dostępna obecnie w Polsce skuteczna terapia powstrzymująca progresję po nawrocie lub przy oporności na wcześniej stosowane leczenie</li> <li>W grupie chorych poddanych leczeniu ze wskazania może pozwolić doczekać nowszych, bardziej skutecznych terapii zwłaszcza, że na rejestrację i refundację czeka kilka nowych bardzo skutecznych leków</li> <li>Terapia ze wskazania w bardzo dużym procencie chorych z grupy ze wskazania powoduje wrażliwość na wcześniej stosowane już leczenie, tym samym pozwala na kolejne</li> </ul>	Nie znajduję argumentów dla takiego stanowiska i ewentualnej decyzji finansowania ze środków publicznych terapii ze wskazania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jest to przełomowy, kolejny lek z grupy immunomodulatorów, chyba najbardziej skutecznej grupy leków w szpiczaku mnogim działających w długotrwałych okresach, który pomimo wcześniej stosowanego lenalidomidu, przełamuje oporność choroby i pozwala przeżyć ok. 8-12 miesięcy dłużej</li> <li>Ze względu na wysoką cenę, absolutnie nie dostępny finansowo dla chorych ze wskazaniem, tym samym absolutnie konieczne jest finansowanie ze środków publicznych,</li> <li>W porównaniu z wieloma innymi chorobami i finansowaniem drogiej terapii w ich leczeniu, chorzy ze szpiczakiem też powinni mieć dostęp do przełomowych i skutecznych terapii, pomimo ich ceny</li> <li>Pacjenci ze wskazania w Polsce powinni mieć taki sam dostęp do skutecznych terapii i finansowania ich ze środków publicznych tak samo, jak w znakomitej większości krajów Unii Europejskiej, której Polska jest członkiem oraz bardzo ważnym integralnym elementem</li> </ul>



Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	wydłużenie mediany przeżycia.		<ul style="list-style-type: none"><li>• Obecna konstytucja RP oraz „Ustawa o ochronie zdrowia” zapewnia nam i gwarantuje ochronę zdrowia, a więc finansowanie ze środków publicznych terapii, które zapewniają nam właśnie ochronę zdrowia zapisana głównie w Konstytucji RP, głównie art. 68 pkt. 1-3</li><li>• Ponadto, jeżeli mamy aspiracje być bardzo ważnym elementem w strukturach obronnych NATO i UE, co pochłania olbrzymie środki, to tym samym powinniśmy aspirować do ochrony zdrowia naszych obywateli na takim samym poziomie jak inne kraje członkowskie przodujące w tych strukturach.</li></ul>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.03.2017, znak PLA.4604.28.2017.5.DJ (data wpływu do AOTMiT 09.03.2017), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 1 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185589;
- Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 2 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185596;
- Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 3 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185602;
- Innovid (pomalidomid), kaps. twarde., 4 mg, 21 kaps.; kod EAN 5909991185619;

w ramach programu lekowego „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”

### Problem zdrowotny

Szpiczak mnogi (plazmocytowy) jest niejednorodnym genetycznie, klonalnym rozrostem komórek plazmatycznych, mających najczęściej zdolność do produkowania immunoglobuliny lub jej fragmentów. Jest nowotworem wywodzącym się z komórek B w końcowym etapie różnicowania, po dokonaniu rekombinacji klasy (zmiana izotypu) łańcucha ciężkiego immunoglobuliny, które w przypadkach typowych wydzielają białko monoklonalne, tzw. białko M. Oporny szpiczak jest określany jako choroba, która nie odpowiada na pierwotną lub kolejne terapie bądź progresja występująca w ciągu 60 dni od ostatniej terapii. Choroba nieodpowiadająca to zarówno niepowodzenie, jak i osiągnięcie minimalnej odpowiedzi lub też rozwój progresji choroby podczas terapii. Wyróżnia się dwa rodzaje opornego szpiczaka mnogiego: oporny i nawrotowy oraz pierwotnie oporny. Szpiczak oporny i nawrotowy jest definiowany jako choroba, która nie odpowiada na terapię ratunkową lub postępuje w ciągu 60 dni od ostatniej terapii u pacjentów, którzy osiągnęli minimalną odpowiedź lub lepiej w pewnym momencie wcześniej, a następnie postępuje w ich przebiegu choroby. Szpiczak pierwotnie oporny to choroba nieodpowiadająca u pacjentów, którzy nigdy nie osiągnęli minimalnej odpowiedzi lub lepiej na jakąkolwiek terapię. Nawrót szpiczaka to wcześniej leczona choroba, która postępuje i wymaga rozpoczęcia leczenia ratunkowego, ale nie spełnia kryteriów pierwotnie opornego szpiczaka ani nawrotowego i opornego szpiczaka.

Szpiczak mnogi stanowi ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych i ok 14% nowotworów układu krwiotwórczego. Zapadalność roczna w Europie waha się od 4,5/100 000 do 5,8/100 000. Występuje nieco częściej u mężczyzn, szczyt zachorowań przypada na 7. dekadę życia (mediana wieku 70 lat). Około 5% chorych jest w wieku < 60 lat, a 2% przed 40 r.ż. W Polsce zarejestrowano: 1 504 w 2013 r. i 1 413 w 2012 r. nowych zachorowań na szpiczaka mnogiego i inne nowotwory z komórek plazmatycznych (wg ICD-10: C90), jednak dane te są najprawdopodobniej zaniżone z powodu niedorejestrowania, na co wskazuje niski wskaźnik zachorowania/zgony (odpowiednio: 1,3 i 1,2). Brak jest danych epidemiologicznych dla nawrotowego/opornego szpiczaka mnogiego.

### Alternatywne technologie medyczne

Według obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 68), obecnie w rozpoznaniu C90.0 (szpiczak mnogi) wg ICD-10 są finansowane ze środków publicznych w Polsce:

- w ramach programu lekowego: „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0); do tego programu kwalifikują się dorośli pacjenci z m.in.: u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia;
- w ramach refundacji aptecznej: deksametazon.
- w ramach chemioterapii: bleomycyna, karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, cytarabina, dakarbazyna, doksorubicyna, doksorubicyna liposomalna pegylowana, epirubicyna, etopozyd, ifosfamid, interferon alfa-2B, melfalan, winkrystyna, a także bendamustyna (w drugiej i następnych liniach leczenia), pleriksaforum, bortezomib (zgodnie z aktualnymi zalecaniami PGSz).

Ponadto zgodnie z zarządzeniem Nr 104/2016/DGL w ramach katalogu świadczeń dodatkowych – leczenie szpitalne – chemioterapia (substancje czynne wchodzące w skład leków niedopuszczonych do obrotu na

terytorium Polski) dostępna jest procedura podania leku zawierającego substancję czynną (talidomid) – 100 mg, dla której wartość punktowa wynosi 0,1545.

Większość wytycznych zaleca indywidualny dobór leczenia w zależności od wielu czynników, m.in. stanu pacjenta czy wcześniej zastosowanych terapii. Przede wszystkim zaleca się włączenie pacjenta do badania klinicznego, przeprowadzenie powtórnego autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli kwalifikuje się on do tej procedury lub też zastosowanie chemioterapii opartej na bortezomibie, lenalidomidzie czy talidomidzie. Niektóre wytyczne wymieniały także chemioterapię opartą o nowe leki, np. pomalidomid, karfilzomib, panobinostat.

Wnioskodawca przyjął deksametazon w monoterapii jako komparator dla pomalidomidu – patrz również komentarz Agencji zawarty w rozdz. 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem, w III i dalszych liniach leczenia szpiczaka mnogiego przedstawiono na podstawie jednego randomizowanego badania klinicznego, MM-003 (8 publikacji). Dodatkowo w celu oceny bezpieczeństwa pomalidomidu, przedstawiono wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem monoterapii, na podstawie badania MM-003 wykazała:

- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji (mediana PFS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 4 (95% CI: 3,6; 4,7) vs 1,9 (95% CI: 1,9; 2,2); HR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,60),  $p<0,001$ ; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 4,0 vs 1,9 miesiąca; HR=0,50,  $p<0,001$ ;
- istotnie statystycznie dłuższy czas przeżycia całkowitego (mediana OS, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 12,7 (95% CI: 10,4; 15,5) vs 8,1 (95% CI: 6,9; 10,8); HR=0,74 (95% CI: 0,56; 0,97),  $p=0,03$ ; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 13,1 vs 8,1 miesiąca; HR=0,72,  $p=0,009$ ; w przypadku uwzględnienia korekty o efekt przejścia chorych z grupy deksametazonu do grupy pomalidomidu wyniki wskazywały na jeszcze większe korzyści dla pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem (tj. zmniejszenie mediany czasu OS w grupie deksametazonu z 8,1 do 5,7 m-cy; ocena po 10 miesiącach: HR=0,52 (95% CI: 0,39; 0,68,  $p<0,05$ );
- istotnie statystycznie dłuższy czas do progresji choroby (mediana TTP, miesiące) w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, odpowiednio: 4,7 (95% CI: 4,0; 6,0) vs 2,1 (95% CI: 1,9; 2,5); HR=0,46 (95% CI: 0,36; 0,59),  $p<0,001$ ;
- ponad 3-krotnie wyższe prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=3,21 (95% CI: 1,93; 5,34),  $p<0,001$ , RD=21,65 (95% CI: 14,61; 28,70),  $p<0,001$ ;
- dłuższy czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie wśród chorych, którzy uzyskali przynajmniej częściową odpowiedź na leczenie, w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, ocena po 10 miesiącach: 7,0 miesiące (6,0; 9,0) vs 6,1 miesiąca (1,4; 8,5); HR=0,52 (95% CI: 0,25; 1,05),  $p=0,06$  – wynik nieistotny statystycznie; przedłużona obserwacja (15 miesięcy): 7,5 vs 5,1 miesiąca,  $p=0,031$ ;
- ocena jakości życia: wyniki istotne statystycznie na korzyść pomalidomidu w porównaniu z deksametazonem obserwowano w 5 z 8 analizowanych domen (użyteczności zdrowia, funkcjonowanie fizyczne, funkcjonowanie emocjonalne, zmęczenie, i skutki uboczne) w różnych cyklach leczenia;

### Wybrane ograniczenia AKL wnioskodawcy wg AOTMiT

- Badanie MM-003 nie dostarcza wystarczających dowodów dla pacjentów, którzy otrzymali tylko dwie wcześniejsze terapie. Przedstawiono jedynie wyniki dla 17 pacjentów, którzy otrzymali dokładnie dwie terapie. Wyniki dotyczące skuteczności pomalidomidu w populacji zgodnej z wnioskowaną oparte są na zbyt małej liczbie, aby być wiarygodne. W związku z tym badanie nie przedstawia dowodów dla leczenia trzeciego rzutu za pomocą pomalidomidu. Wszelkie wnioski dotyczące roli pomalidomidu opierałyby się na założeniu lepszej odpowiedzi u mniej leczonych pacjentów.
- Populacja włączona do badania MM-003 była populacją intensywnie leczoną w przeszłości. Uczestnicy otrzymali średnio pięć wcześniejszych schematów (większość otrzymała od trzech do siedmiu).
- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazania do

zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami. W związku z powyższym w rzeczywistej praktyce klinicznej pomalidomid będzie stosowany przynajmniej po trzech poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, czyli w czwartej i kolejnych liniach leczenia. Ponadto patrz argumenty przytoczone w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego.

- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada populacji z badania MM-003. W badaniu MM-003 mediana wcześniejszych terapii wynosiła 5 w przedziale od 2 do 17. Oznacza to, że 50% pacjentów w badaniu otrzymało POM + DEX w szóstej lub dalszej linii. Jest to dalsze umiejscowienie wnioskowanej terapii niż w przypadku dwóch wcześniejszych terapii określonych w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Dodatkowo kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003 uwzględnia m.in. uprzednie leczenie czynnikiem alkilującym: „min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych”. Ponadto patrz ograniczenia zawarte w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego.
- Należałoby uwzględnić schematy oparte na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, jako technologie opcjonalne do ocenianej. Biorąc pod uwagę argumenty przytoczone w rozdz.3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” – ocena wyboru wg analityków Agencji, należałoby przeprowadzić porównanie pośrednie pomalidomidu ze schematami opartymi na talidomidzie, bendamustynie, melfalanie i cyklofosfamidzie, stanowiące technologie opcjonalne do ocenianej. Pomimo niepewności co do wiarygodności oraz mając na uwadze ograniczenia metodologiczne porównań pośrednich, Agencja uważa, że niniejsze porównanie dałoby pełniejszy obraz efektywności klinicznej / kosztowej i miejsca pomalidomidu w terapii nawrotowego, opornego szpiczaka mnogiego w stosunku do aktywnej terapii. Wykazanie dodatkowej korzyści zdrowotnej pomalidomidu w odniesieniu do najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) jakim jest stosowanie bendamustyny w wysokich dawkach w monoterapii, jest niewystarczające. Agencja uznała, że wnioskodawca nie przedstawił najlepszych dostępnych dowodów.

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.

### Analiza bezpieczeństwa

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z deksametazonem monoterapii, na podstawie badania MM-003 wykazała:

- istotnie niższe ryzyko zgonów z powodu infekcji obserwowano w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,94), p=0,03; RD=-5,33 (95% CI: -10,69; 0,03), p=0,05; liczba zgonów związanych z leczeniem była zbliżona w obu grupach - wyniosła 11 (3,7%) w grupie otrzymujących pomalidomid w skojarzeniu z deksametazonem oraz 7 (4,7%) w grupie otrzymujących deksametazon w monoterapii;
- odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem był zbliżony w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie otrzymujących deksametazon;
- zbliżone ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych łącznie w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon i w grupie leczonych deksametazonem, RR=1,14 (95% CI: 0,96; 1,36), p=0,13; RD=7,67 (95% CI: -2,04; 17,37), p=0,12;
  - istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia zakażeń i zarażeń pasożytniczych 5. stopnia związanych z leczeniem w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, RR=0,42 (95% CI: 0,19; 0,92), p=0,03; RD=-5,00 (95% CI: -9,98; -0,02), p=0,05;
  - istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia neutropenii 4. i 3. stopnia związanej z leczeniem w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon, odpowiednio: RR=3,00 (95% CI: 1,63; 5,51), p<0,001; RD=14,67

- (95% CI: 8,39; 20,94),  $p < 0,001$  oraz  $RR = 2,96$  (95% CI: 1,70; 5,15),  $p < 0,001$ ;  $RD = 17,00$  (95% CI: 10,31; 23,69),  $p < 0,001$ ;
- zbliżone ryzyko wystąpienia w obu grupach leukopenii i gorączki neutropenicznej 4. stopnia związanych z leczeniem; w przypadku leukopenii i gorączki neutropenicznej 3. stopnia istotnie statystycznie wyższe ryzyko ich wystąpienia w grupie otrzymujących pomalidomid + deksametazon w porównaniu z grupą otrzymujących deksametazon;
  - zbliżona częstość występowania trombocytopenii 3. i 4. stopnia ciężkości w obu grupach;
  - wyniki badań klinicznych z niższego poziomu wiarygodności (bez odpowiedniej grupy kontrolnej; 7 badań) wykazały, że najczęściej obserwowanymi zdarzeniami niepożądanymi  $\geq 3$ . stopnia wśród chorych otrzymujących pomalidomid były: neutropenia (od 31,4% do 65% chorych), niedokrwistość (od 11,4% do 37%), trombocytopenia (od 5,7% do 28%), zakażenia i zarażenia pasożytnicze (19%) w tym zapalenie płuc (od 7% do 22%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23%) oraz zaburzenia oddychania (18%);
  - zgodnie z informacjami zawartymi w dokumencie *Periodic Safety Update Report* (dane do 07.02.2016 r., dane dostarczone przez Wnioskodawcę) stosunek korzyści do ryzyka dla pomalidomidu pozostaje korzystny dla zarejestrowanych wskazań.

Dodatkowo patrz ograniczenia zawarte w rozdziałach: 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę” i 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy, wg wnioskodawcy, jest ocena kosztów-efektywności i kosztów-użyteczności stosowania pomalidomidu (Imnovid, Celgene) w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu z monoterapią deksametazonem w leczeniu dorosłych chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim (rrMM), u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby. Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami badania MM-003 wykazującymi istotną statystycznie przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad monoterapią deksametazonem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej.

W związku z przedstawieniem przez wnioskodawcę w analizie klinicznej badania RCT wykazującego przewagę pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem nad monoterapią deksametazonem w zakresie OS i PFS w populacji docelowej w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie pomalidomidu w skojarzeniu z deksametazonem w miejsce monoterapii deksametazonem jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł [redacted] (340 180) PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej ICUR wyniósł [redacted] (340 503) PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS. Wartość uwzględniająca i nieuwzględniająca RSS znajduje się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Należy jednak mieć na uwadze, iż pomalidomid jest lekiem o statusie leku sierocznego stosowanym w chorobie rzadkiej.

Największy wpływ na wynik analizy ekonomicznej miała wyższa cena i wyższe koszty związane z działaniami niepożądanymi terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w porównaniu do monoterapii deksametazonem oraz po stronie wyników zdrowotnych dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego związany z leczeniem pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem.

W związku z faktem, iż czas wolny od progresji i przeżycie całkowite nie zostały w pełni uchwycone w ramach badania MM-003 (zjawisko odcięcia – wyniki pochodzą z 10-miesięcznego okresu obserwacji), konieczna była ekstrapolacja uzyskanych wyników zdrowotnych. W związku z niepewnością związaną z modelowaniem wyników w przedstawionej analizie ekonomicznej w opinii Agencji wyniki analizy należy traktować z ostrożnością – patrz rozdz. 5.3.2. AWA.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy inkrementalnej w wariancie najbardziej prawdopodobnym wskazują, że objęcie refundacją leku pomalidomid spowoduje **wzrost kosztów całkowitych** podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w wysokości:

w wariancie z RSS o:

- [redacted] w I roku;
- [redacted] w II roku.

w wariancie bez RSS o:

- 52 109 965 mln zł w I roku;

- 79 182 720 mln zł w II roku.

Ponadto patrz ograniczenia i komentarze zawarte w rozdziale 6.3. „Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy”.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii AOTMiT

- Wnioskowana populacja pacjentów dla leku pomalidomid, tj. „pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem mnogim w wieku 18 lat i powyżej, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby”, nie odpowiada rzeczywistej praktyce klinicznej. Wskazania do zastosowania bortezomibu zgodnie z ChPL to: pacjenci którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden inny program leczenia. Wskazania do zastosowania lenalidomidu w ramach programu lekowego „Lenalidomid w leczeniu chorych na opornego lub nawrotowego szpiczaka mnogiego (ICD10 C90.0)” to pacjenci u których stosowano co najmniej dwa poprzedzające protokoły leczenia. NICE w rekomendacji z 2017 roku zaleca stosowanie pomalidomidu w trzeciej lub kolejnej wznowie, to znaczy po 3 poprzednich schematach – zgodnie z aktualną praktyką kliniczną oraz dowodami. Kryteria włączenia pacjentów do badania MM-003 uwzględniają „(...) Leczenie czynnikiem alkilującym w wywiadzie: min. 6 cykli lub progresja choroby po min. 2 cyklach lub stosowanie leku alkilującego wraz z przeszczepem komórek macierzystych”, co sugeruje, że pacjenci oprócz schematów zawierających bortezomib i lenalidomid, uprzednio przyjmowali również schematy oparte o leki alkilujące (np. cyklofosfamid i melfalan). Ponadto w badaniu MM-003 liczba uprzednich terapii w wywiadzie u pacjentów w grupie pomalidomid + deksametazon wyniosła [mediana (zakres)] – [5 (2-14)].

W związku z powyższym w rzeczywistej praktyce klinicznej pomalidomid będzie stosowany przynajmniej po trzech poprzednich schematach z udziałem zarówno lenalidomidu, jak i bortezomibu, czyli w czwartej i kolejnych liniach leczenia. Ponadto patrz argumenty przytoczone w rozdz. 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy” – uwagi oceniającego oraz 4.1.6. „Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy” – dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków.

- Kryterium włączenia do badania MM-003 było stosowanie leków alkilujących („adequate prior alkylator therapy”). W kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego brak informacji o uprzednim stosowaniu przez pacjentów leków alkilujących.
- Pacjenci, którzy kwalifikowali się do przeszczepu komórek macierzystych lub byli wcześniej poddani allo-HSCT lub allogenicznemu przeszczepowi szpiki kostnego zostali wykluczeni z badania MM-003. W kryteriach wykluczenia z uzgodnionego programu lekowego brak informacji o ww. metodzie leczenia.
- W zapisach uzgodnionego programu lekowego: „Badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu”, nie podano wartości liczbowych (ew. zakresów) dla poszczególnych parametrów morfologiczno-biochemicznych, zarówno przy kwalifikacji pacjenta do udziału w programie, jak i w sytuacji zakończenia udziału pacjenta w programie. Ponadto w przypadku przekroczenia wartości granicznych, brak informacji o postępowaniu. Brak niniejszych informacji również w ChPL dla leku Imnovid.

Ponadto patrz „Uwagi do zapisów programu lekowego wg opinii ekspertów” rozdział 8.

### Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji w tym 5 pozytywnych, 2 rekomendacje pozytywne z ograniczeniami oraz 2 negatywne.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na większą skuteczność pomalidomidu w stosunku do stosowania deksametazonu w wysokich dawkach oraz ograniczoną możliwość zastosowania opcji terapeutycznych u pacjenta na tym etapie choroby.

Z kolei w rekomendacjach pozytywnych z ograniczeniem, warunkiem do finansowania pomalidomidu w przedmiotowej populacji jest obniżka ceny leku (NICE 2017) oraz poprawa opłacalności kosztowej terapii do akceptowalnego poziomu i wątpliwości odnośnie wnioskowania nt. opłacalności leku w porównaniu z najlepszą terapią wspomagającą (CADATH 2014). Ponadto NICE w rekomendacji z 2017 roku przytoczył opinie ekspertów klinicznych, wskazujące, że deksametazon w wysokich dawkach w monoterapii (komparator dla pomalidomidu w badaniu MM-003) nie stanowi opcję aktywnego leczenia w Anglii. NICE jako komparatory dla pomalidomidu przyjął m.in. bendamustynę z talidomidem i deksametazonem oraz konwencjonalną chemioterapię.

W rekomendacjach negatywnych zwraca się uwagę na niewykazanie dodatkowej korzyści terapii pomalidomidem w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych z nawrotowym i opornym szpiczakiem mnogim oraz wysoką cenę leku.

Szczegółowy opis rekomendacji został przedstawiony w rozdziale 9.

## 13. Źródła

Analiza kliniczna	
<b>Baz 2016</b>	Baz RC, Martin TG 3rd, Lin HY, Zhao X, Shain KH, Cho HJ, Wolf JL, Mahindra A, Chari A, Sullivan DM, Nardelli LA, Lau K, Alsina M, Jagannath S. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. <i>Blood</i> . 2016 May 26;127(21):2561-8. Errata: Baz RC, Martin TG III, Lin H-Y, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. <i>Blood</i> . 2016;127(21):2561-2568.
<b>ChPL Imnovid</b>	Charakterystyka produktu leczniczego Imnovid (pomalidomid) <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document/1/brary/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf</a> (dostęp w dniu 20.04.2017)
<b>Dimopoulos 2016</b>	Dimopoulos MA, Palumbo A, Corradini P, Cavo M, Delforge M, Di Raimondo F, Weisel KC, Oriol A, Hansson M, Vacca A, Blanchard MJ, Goldschmidt H, Doyen C, Kaiser M, Petrini M, Anttila P, Cafro AM, Raymakers R, San-Miguel J, de Arriba F, Knop S, Röhlig C, Ocio EM, Morgan G, Miller N, Simcock M, Peluso T, Herring J, Sternas L, Zaki MH, Moreau P. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. <i>Blood</i> . 2016 Jul 28;128(4):497-503.
<b>Leleu 2013</b>	Leleu X, Attal M, Arnulf B i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. <i>Blood</i> . 2013; 121 (11): 1968-1975.
<b>Leleu 2015</b>	Leleu X, Karlin L, Macro M, Hulin C, Garderet L, Roussel M, Arnulf B, Pegourie B, Kolb B, Stoppa AM, Brechiniac S, Marit G, Thielemans B, Onraed B, Mathiot C, Banos A, Lacotte L, Tiab M, Dib M, Fuzibet JG, Petillon MO, Rodon P, Wetterwald M, Royer B, Legros L, Benboubker L, Decaux O, Escoffre-Barbe M, Caillet D, Fermand JP, Moreau P, Attal M, Avet-Loiseau H, Facon T; Intergroupe Francophone du Myélome (IFM). Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in multiple myeloma with deletion 17p and/or translocation (4;14): IFM 2010-02 trial results. <i>Blood</i> . 2015 Feb 26;125(9):1411-7.
<b>MM-003</b>	Dimopoulos MA, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Spencer A, Knop S, Bahlis NJ, Renner C, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel JF. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. <i>Haematologica</i> . 2015 Oct;100(10):1327-33.
	Morgan G, Palumbo A, Dhanasiri S, Lee D, Weisel K, Facon T, Delforge M, Oriol A, Zaki M, Yu X, Sternas L, Jacques C, Akehurst R, Offner F, Dimopoulos MA. Overall survival of relapsed and refractory multiple myeloma patients after adjusting for crossover in the MM-003 trial for pomalidomide plus low-dose dexamethasone. <i>Br J Haematol</i> . 2015 Mar;168(6):820-3.
	Moreau P, Weisel KC, Song KW, Gibson CJ, Saunders O, Sternas LA, Hong K, Zaki MH, Dimopoulos MA. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). <i>Leuk Lymphoma</i> . 2016 May 13:1-8.
	San Miguel J, Weisel K, Moreau P i wsp. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2013;14 (11): 1055-1066.
	San Miguel JF, Weisel KC, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Moreau P, Banos A, Oriol A, Garderet L, Cavo M, Ivanova V, Alegre A, Martinez-Lopez J, Chen C, Renner C, Bahlis NJ, Yu X, Teasdale T, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, Dimopoulos MA. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2015 Oct;100(10):1334-9.
	Song KW, Dimopoulos MA, Weisel KC, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Monzini MS, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2015 Feb;100(2):e63-7.
	Weisel K, Dimopoulos M, Song KW, Moreau P, Palumbo A, Belch A, Schey S, Sonneveld P, Sternas L, Yu X, Amatya R, Gibson CJ, Zaki M, Jacques C, San Miguel J. Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2015 Sep;15(9):519-30.
Weisel KC, Dimopoulos MA, Moreau P, Lacy MQ, Song KW, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H8, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Knop S, Yu X, Hong K, Sternas L, Jacques C, Zaki MH, San Miguel J. Analysis of renal impairment in MM-003, a phase III study of pomalidomide + low - dose dexamethasone versus high - dose dexamethasone in refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. <i>Haematologica</i> . 2016 Jul;101(7):872-8.	
<b>Richardson 2013</b>	Richardson PG, Siegel D, Baz R i wsp. Phase 1 study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib. <i>Blood</i> . 2013; 21 (11): 1961-1967.
<b>Richardson 2014</b>	Richardson PG, Siegel DS, Vij R i wsp. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. <i>Blood</i> . 2014; 123 (12): 1826-1832. Errata: Richardson PG, Siegel DS, Vij R, et al. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. <i>Blood</i> . 2014;123(12):1826-1832.
<b>Sehgal</b>	Sehgal K, Das 1, Zhang L, Verma R, Deng Y, Kocoglu M, Vasquez J, Koduru S, Ren Y, Wang M, Couto S, Breider M,



<b>2015</b>	Hansel D, Seropian S, Cooper D, Thakurta A, Yao X, Dhodapkar KM, Dhodapkar MV. Clinical and pharmacodynamic analysis of pomalidomide dosing strategies in myeloma: impact of immune activation and cereblon targets. Blood. 2015 Jun 25;125(26):4042-51.
<b>Rekomendacje kliniczne i refundacyjne</b>	
<b>AHS 2015</b>	Alberta Health Services. Multiple myeloma. Clinical Practice Guideline Lyhe-003. Version Date: February, 2015
<b>AWMSG 2015</b>	AWMSG. pomalidomide (Imnovid®). Reference No. 2590. <a href="http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590">http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2590</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>BCSH UKMF 2014</b>	Bird JM., et al., on behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum, Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. <a href="http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf">http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf</a>
<b>CADTH 2014</b>	CADTH. pCODR Expert Review Committee (pERC). Final recommendation. Pomalidomide. <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-pomalyst-mm-fn-rec.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>CCO 2012</b>	Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M, et al. Lenalidomide in multiple myeloma. Cheung M, Poon R, reviewers. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 May 30 [Endorsed 2015 Sep 17]. Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-5 Version 2
<b>CCO 2013</b>	Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, et al. Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2012 Apr 23. Program in Evidence-based Care Evidence-based Series No.: 6-18
<b>ESMO 2013</b>	Moreau P., et al., Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi133–vi137, 2013
<b>GE 2015</b>	Samaras P., et al., Current status and updated recommendations for diagnosis and treatment of plasma cell myeloma in Switzerland. Swiss Med Wkly. 2015;145:w14100
<b>HAS 2014</b>	Haute Autorité de Santé (HAS). <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/imnovid_en_ct13215_val.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-06/imnovid_en_ct13215_val.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>IHiT 2013</b>	Jamroziak K., et al., Szpiczak plazmocytowy — zasady postępowania w Instytucie Hematologii i Transfuzjologii. Hematologia 2013, tom 4, nr 4, 339–357
<b>IMWG 2016</b>	Laubach L., et al., Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. Leukemia (2016), 1–13
<b>IQWiG 2016</b>	IQWiG. Pomalidomide in multiple myeloma: no hints of added benefit. 04.01.2016. <a href="https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pomalidomide-in-multiple-myeloma-no-hints-of-added-benefit.7123.html">https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pomalidomide-in-multiple-myeloma-no-hints-of-added-benefit.7123.html</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>MSAG 2015</b>	Quach H., Prince M. (coordinated on behalf of the MSAG), Multiple myeloma, Clinical Practice Guideline. V.3 Updated August 2015
<b>NCCN 2017</b>	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma. Version 3.2017. <a href="http://www.nccn.org">http://www.nccn.org</a> [dostęp 20.04.2017 r.]
<b>NCPE 2015</b>	NCPE. Cost Effectiveness of Pomalidomide (Imnovid®) for the Treatment of Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. <a href="http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Web-Summary-Pomalidomide-Imnovid.pdf">http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Web-Summary-Pomalidomide-Imnovid.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>NICE 2016</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Myeloma: diagnosis and management. Published: 10 February 2016 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821">https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821</a> [dostęp 20.04.2017 r.]
<b>NICE 2017</b>	National Institute for Health and Care Excellence. Pomalidomide for multiple myeloma previously treated with lenalidomide and bortezomib (TA427). <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta427">https://www.nice.org.uk/guidance/ta427</a> [dostęp 12.12.2016 r.]
<b>PBAC 2016</b>	PBAC. Public Summary Document – March 2016 PBAC Meeting. Pomalidomide. <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/pomalidomide-psd-march-2016.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/pomalidomide-psd-march-2016.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>PGSz 2016</b>	Dmoszyńska A, Walter-Croneck A, Pieńkowska-Grela B, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, Charliński G, Jędrzejczak WW, Wiater E, Lech-Marańda E, Jamroziak K, Druzd-Sitek A, Dytfeld D, Komarnicki M, Robak T, Jurczyszyn A, Mańko J, Skotnicki A, Giebel S, Czepko R, Meder J, Małkowski B, Giannopoulos K. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocytoowego oraz innych dyskracji plazmocytoowych na rok 2016. Acta Haematol Pol. 47 (2016): 39-85.
<b>PHARMAC 2016</b>	PHARMAC. PTAC meeting held on 11 & 12 February 2016. <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-02-update.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-minutes-2016-02-update.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>PTOK 2013</b>	Jamroziak K., Nowotwory z komórek plazmatycznych. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_nowotw_z_kom_plazmatycznych.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_nowotw_z_kom_plazmatycznych.pdf</a>
<b>SIE, SIES, GITMO 2012</b>	Barosi G., et al., SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (TALidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. Ann Hematol (2012) 91:875–888
<b>SMC 2014</b>	Scottish Medicines Consortium. Resubmission. Pomalidomide 1mg, 2mg, 3mg and 4mg hard capsules (Imnovid®) SMC No. (972/14). <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pomalidomide_Imnovid_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2014_for_website.pdf">https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pomalidomide_Imnovid_RESUBMISSION_FINAL_Nov_2014_for_website.pdf</a> [dostęp 21.04.2017 r.]
<b>Analiza ekonomiczna</b>	
<b>AWMSG</b>	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre. AWMSG Secretariat Assessment Report. Pomalidomide (Imnovid®) 1 mg, 2

<b>2014</b>	mg, 3 mg and 4 mg hard capsules. Reference number: 641. July 2014.
<b>Borg 2016</b>	Borg S, Nahi H, Hansson M, Lee D, Elvidge J, Persson U. Cost effectiveness of pomalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma in Sweden. Acta Oncol. 2016 May;55(5):554-60.
<b>Raport ERG 2016</b>	Debra F, Buyukkaramkli N, Birnie R, de Groot S et al. Pomalidomide with dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma after at least two regimens including lenalidomide and bortezomib (review of TA338). Date completed 14/09/2016. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA427/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/TA427/documents/committee-papers</a> [data dostepu 04/04/2017 r.]
<b>IQWiG 2013</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Bewertung gemäß §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: G13-03. Version: 1.0. Stand: 14.11.2013.
<b>IQWiG 2015</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015.
<b>Latimer 2013</b>	Latimer NK, Abrams P, Lambert M i wsp. (2013). Adjusting survival time estimates to account for treatment switching in randomised controlled trials - a simulation study HEDS Discussion Paper 13/06.
<b>Roy 2015</b>	Roy A, Kish JK, Bloudek L, Siegel DS, Jagannath S, Globe D, Kuriakose ET, Migliaccio-Walle K. Estimating the Costs of Therapy in Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: A Model Framework. Am Health Drug Benefits. 2015 Jun;8(4):204-15.

## 14. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania.

Załącznik 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, ██████████, Warszawa, grudzień 2016.

Załącznik 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, ██████████, Warszawa, grudzień 2016.

Załącznik 4. Analiza ekonomiczna dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, ██████████, Warszawa, grudzień 2016.

Załącznik 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, ██████████, Warszawa, grudzień 2016.

Załącznik 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Imnovid w skojarzeniu z deksametazonem w leczeniu chorych ze szpiczakiem mnogim po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia lenalidomidem i bortezomibem, ██████████, Warszawa, grudzień 2016.

Załącznik 6. Uzupelnienie analiz HTA względem wymagań minimalnych, ██████████, Warszawa, kwiecień 2017.

Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego.